

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE

POUR

No
520

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Fernand-David KAYSER

Né le 12 août 1905, à Chatou (Seine-et-Oise)

Docteur en Pharmacie

Ancien Interne Lauréat des Hôpitaux

Licencié ès sciences physiques

Chef du Laboratoire de Chimie pathologique
de l'Hôtel-Dieu de Paris

De la Créatine et de la Créatinine
envisagées aux points de vue
chimique, physiobiologique et pathologique

Président : M. MARC TIFFENEAU, Professeur

PARIS

HERMANN & C^e, ÉDITEURS

6, rue de la Sorbonne

1934

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Fernand-David KAYSER

Né le 12 août 1905, à Chatou (Seine-et-Oise)

Docteur en Pharmacie

Ancien Interne Lauréat des Hôpitaux

Licencié ès sciences physiques

Chef du Laboratoire de Chimie pathologique
de l'Hôtel-Dieu de Paris

De la Créatine et de la Créatinine

envisagées aux points de vue

chimique, physiobiologique et pathologique

Président : M. MARC TIFFENEAU, Professeur

PARIS

HERMANN & C^{ie}, ÉDITEURS

6, rue de la Sorbonne

1934

DOYEN... G. ROUSSY

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.....	PROUST.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	DESGREZ.
Bactériologie	DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	CLERC.
Pathologie chirurgicale.....	CHEVASSU
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée.....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie....	Maurice VILLARET.
Clinique médicale.....	ACHARD.
	BEZANÇON.
	CARNOT.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale...	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale.....	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique.....	TERRIEN.
Clinique urologique.....	MARION
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements.....	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.....	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.....	SERGENT.
Clinique de la tuberculose.....	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire.....	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE.. Neurologie et Psychiâtrie.
 BÉNARD (H.)... Pathologie médicale.
 BERNARD (Et.) Pathologie médicale.
 BOULIN..... Pathologie médicale.
 BROcq Pathologie chirurgicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHABROL Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 DONZELOT Pathologie médicale.
 FEY Urologie.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 GATELLIER ... Pathologie chirurgicale.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU .. Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBÉ (Henri) Chimie biologique.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL . Obstétrique.
 LAROCHE (Guy). Pathologie médicale.
 LEMAIRE..... Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 Mlle J. LÉVY... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiâtrie.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET . Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIEVRE. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 QUÉNU Pathologie chirurgicale.
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÉNÈQUE Pathologie chirurgicale.
 SÉZARY Dermatologie et Syphili-
 graphie.
 TROISIER Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VALLERY-RADOT (Pasteur). Pathologie
 médicale.
 VELTER Ophtalmologie.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE..... Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT . Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 ZIMMERN Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.

ABRAMI Clinique médicale.
AUBERTIN..... Clinique médicale.
BRULÉ..... Clinique médicale.
CHIRAY Clinique médicale.
DUVOIR Clinique médicale.
HARVIER..... Clinique médicale.
LIAN Clinique médicale.
GUÉNIOT Clinique obstétricale.
LE LORIER Clinique obstétricale.

MM.

LÉVY-SOLAL .. Clinique obstétricale.
METZGER Clinique obstétricale.
BASSET Clinique chirurgicale.
CADENAT..... Clinique chirurgicale.
HEITZ-BOYER . Clinique chirurgicale.
MOCQUOT Clinique chirurgicale.
MOURE..... Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ ... Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé ...	Éducation physique.
FREY	Stomatologie.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. MARC TIFFENEAU

Professeur de Pharmacologie à la Faculté de Médecine
Pharmacien en chef de l'Hôtel-Dieu de Paris
Membre de l'Académie de Médecine

Le précieux appui qu'il m'a apporté au cours de mes études médicales, l'intérêt dont il entoure le développement de mon activité scientifique, la confiance dont il m'a honoré en me faisant son Chef de Laboratoire à l'Hôtel-Dieu, rendent particulièrement sincères les sentiments de gratitude que j'éprouve à son égard.

En particulier hommage à :

M. ANDRÉ MAYER

Professeur au Collège de France

M. RENÉ FABRE

Professeur à la Faculté de Pharmacie

Mlle JEANNE LÉVY

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine

*Leur nom inscrit sur cette page n'est pas
seulement le témoignage de ma reconnais-
sance pour les encouragements et les conseils
qu'ils m'ont si généreusement prodigués, mais
aussi la marque de mon profond attache-
ment.*

A MES MAITRES DES FACULTÉS DE MÉDECINE
DE PHARMACIE ET DES SCIENCES

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

De la Créatine et de la Créatinine

envisagées aux points de vue chimique, physiobiologique et pathologique

INTRODUCTION

La créatinine est, après l'urée, le produit azoté le plus abondant de l'urine humaine. La créatine est parmi les produits azotés non protéiques les plus abondants du muscle. On comprend dès lors que ces deux corps — créatine et créatinine — dont la découverte remonte à un siècle, aient suscité un grand nombre de travaux. Malgré l'abondance des recherches, nos connaissances sont encore très imparfaites en ce qui concerne la biochimie des corps créatiniques. Une mise au point des principales études, des faits acquis et des hypothèses élaborées a été effectuée par HUNTER en 1928. Le travail extrêmement documenté de HUNTER comporte près de 800 références bibliographiques, toutes antérieures à la fin de 1926 ; la découverte du phosphagène, qui devait éclairer nos connaissances sur la créatine, n'y est mentionnée qu'en appendice et en quelques lignes seulement. Depuis lors, ROSE, en 1933 a présenté une revue sommaire des récentes acquisitions scientifiques amassées sur cette question.

A notre connaissance, il n'existe, en langue française, aucune « mise au point » de la question « créatine et créatinine ». Les thèses de M^{lle} WAHL, de DEFFINS, de BOUKOVALA, de TURRIES sont ou trop anciennes ou trop brèves pour être utilisables avec profit et la récente thèse de DEROT ne traite presque exclusivement, ainsi que son titre le fait prévoir, que de la créatininémie. Aussi ne nous a-t-il pas semblé inutile d'essayer de classer les résultats disparates et souvent, hélas ! contradictoires, que l'expérimentation et la clinique ont apporté de 1927 à 1933 au sujet de la créatine et de la créatinine. Pendant ces sept années, qui suivent la découverte du rôle de la créatine dans la biochimie du muscle,

les travaux ont été particulièrement nombreux, puisque nous avons pu rassembler pour cette seule période environ 500 références bibliographiques.

Pour ne pas charger trop considérablement notre étude, nous nous sommes borné à résumer succinctement les résultats des travaux antérieurs à 1926 ; HUNTER, dans son ouvrage déjà cité a colligé tous ces travaux, il en a donné un commentaire précis et une bibliographie complète.

Afin d'apporter une contribution personnelle à l'étude de certains problèmes sur le métabolisme des corps créatiniques en relation avec le métabolisme musculaire au cours des pyrexies, nous avons été amené à effectuer de nombreux dosages de créatine et de créatinine dans les liquides biologiques. Nous avons ainsi pu acquérir une certaine pratique des méthodes de dosage couramment employées ce qui nous permet d'en faire une étude critique. Nous pourrions aussi être amené, grâce à notre expérience personnelle, à apprécier la valeur de certains travaux cités et la foi que l'on doit ajouter aux conséquences que les auteurs croient pouvoir en tirer.

* * *

Ce travail comporte trois parties nettement délimitées. La première est essentiellement consacrée à la chimie des corps créatiniques ainsi qu'à l'étude de leurs propriétés pharmacodynamiques. La deuxième partie traite de la physiobiologie de la créatine et de la créatinine ; elle envisage leur répartition dans le monde vivant, leur rôle dans la biochimie du muscle et du nerf, leur métabolisme dans l'organisme. La troisième partie envisage les rapports des corps créatiniques avec la pathologie.

En appendice, nous avons placé le protocole de nos expériences personnelles qui ont porté sur les variations de la créatininurie au cours des hyperthermies provoquées.

PREMIÈRE PARTIE

CHIMIE ET PROPRIÉTÉS DES CORPS CRÉATINIQUES

Historique.

La découverte de la créatine remonte à 1832. En étudiant la composition chimique d'un extrait de viande, CHEVREUL réussit à isoler une substance cristallisée nouvelle qu'il nomme, afin d'en rappeler l'origine « créatine » (du grec : *kréas*, viande). CHEVREUL ne pousse pas très avant l'étude de ce corps ; plusieurs chimistes, à sa suite, essaient vainement de le préparer à nouveau et il faut attendre 15 ans pour que LIEBIG, en 1847, retrouve le produit isolé par CHEVREUL. LIEBIG fait une étude chimique approfondie de la créatine ; il montre notamment que ce corps forme de l'urée par hydrolyse alcaline et que, sous l'influence de déshydratants, il perd une molécule d'eau et donne un nouveau produit défini. LIEBIG nomme ce produit « créatinine » et montre aussi son identité avec les produits isolés en 1844 par HEINTZ et par PETTENKOFER de l'urine humaine.

LIEBIG avait donné pour la créatine et la créatinine des formules brutes correctes. Les nombreux chimistes qui, après lui, étudièrent ces deux corps tentèrent de leur attribuer des formules développées, rendant compte des propriétés qu'ils mettaient en évidence et les harmonisant avec les progrès incessants que faisait à cette époque la chimie théorique. C'est en 1868 que ERLÉNMEYER proposa pour la créatine et la créatinine les formules développées qui sont encore communément en usage aujourd'hui (voir p. 14).

Préparations.

Les préparations synthétiques livrent des produits plus coûteux que ceux obtenus à partir des matières premières naturelles :

urine et surtout viande ; aussi la synthèse des corps créatiniques ne présente-t-elle qu'un intérêt théorique. Elle sera étudiée ultérieurement.

Préparations de laboratoire. — Les produits livrés par l'industrie étaient trop impurs autrefois pour pouvoir être utilisés dans les laboratoires et les chimistes préparaient eux-mêmes la créatine et la créatinine dont ils avaient besoin. Pour vérifier si la pureté des produits industriels était satisfaisante, nous les avons comparés à un produit préparé au laboratoire selon les indications de BENEDICT [1] dont voici le principe : l'urine est traitée par le cinquième de son poids d'acide picrique. Le précipité formé au bout de 24 heures est dissous dans ClH , neutralisé et traité par le chlorure de zinc en solution alcoolique. Le complexe créatinine-chlorure de zinc est séparé, dissous dans l'acide sulfurique et régénéré par une nouvelle addition de Cl^2Zn . Le produit qui cristallise est transformé en créatinine par traitement à l'ammoniaque et purifié par recristallisation dans l'alcool bouillant.

La créatine se prépare à partir du complexe créatinine-chlorure de zinc précédemment isolé. Le complexe est dissous dans l'eau bouillante et traité par 1 fois $1/2$ son poids de chaux en maintenant l'ébullition pendant 20 minutes. Après filtration, le zinc est éliminé par SH^2 ; le filtrat est acidifié. La créatine qui cristallise est purifiée par recristallisation rapide dans 7 fois son poids d'eau bouillante.

Préparation industrielle. — La créatine est un sous-produit peu coûteux de la fabrication des jus de viande. Elle est purifiée par traitement au noir animal et recristallisation dans l'eau. La créatinine s'obtient par traitement de la créatine par ClH gazeux, et décomposition du chlorhydrate ainsi formé par son équivalent de NH^3 . La créatinine peut encore s'obtenir par chauffage de la créatine à l'autoclave. La recristallisation de la créatinine dans l'eau la transformerait partiellement en créatine. EDGAR et HINEGARDNER conseillent de dissoudre rapidement la créatinine dans 5 parties d'eau chauffée à 65° , d'ajouter 2 volumes d'acétone et de laisser cristalliser à la glacière.

Propriétés physiques.

La créatine cristallise avec une molécule d'eau en cristaux monocliniques prismatiques incolores. Ces cristaux perdent leur eau de cristallisation par chauffage à 100° et se décomposent sans fondre vers 291° . La créatine est peu soluble dans l'eau froide (environ 1 %) mais elle est très soluble dans l'eau bouillante ; elle est très peu soluble dans l'alcool et presque insoluble dans l'éther.

La créatinine cristallise comme la créatine en cristaux monocliniques. Obtenus par évaporation spontanée des solutions froides, ces cristaux se présentent sous forme de tables efflorescentes retenant 2 molécules d'eau de cristallisation. Plus généralement, les cristaux sont obtenus par évaporation des solutions chaudes ; ils sont alors anhydres et de forme prismatique, rectangulaire ou carrée. La créatinine est beaucoup plus soluble dans l'eau froide que la créatine (1 partie dans 11,5 parties d'eau à 16°). Elle est également plus soluble que la créatine dans l'alcool et dans l'ammoniaque et ces deux propriétés ont pu servir à la séparation de la créatine d'avec son anhydride.

La créatine et la créatinine présentent toutes deux un goût légèrement amer et WILLIAMS a récemment attiré l'attention sur le fait que certaines personnes ne percevaient pas cette amertume.

Seule la créatinine est adsorbable par le kaolin et par le réactif de LLOYD (silicate d'alumine hydraté). La permutite n'adsorbe de leurs solutions ni la créatine ni la créatinine.

REIF a montré récemment que la créatinine présente en lumière ultra-violette une luminescence bleu-lavande particulièrement intense. Chauffée à 170° en solution acétique, la créatinine présente une luminescence jaune et abandonne par refroidissement des cristaux que l'ultra-violet colore en jaune brun.

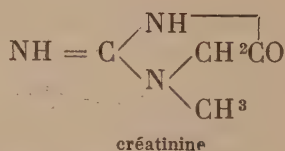
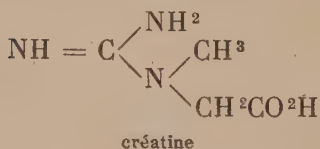
Les acides minéraux transforment la forme à luminescence jaune en forme à luminescence bleue, les alcalis font la transformation inverse et on peut penser (quoiqu'aucune détermination spectrale n'ait été faite pour étayer cette hypothèse) que le changement de luminescence observé correspond à une transformation céto-énolique. La créatine pure ne présente qu'une luminescence insignifiante.

Nous avons eu l'occasion de vérifier et de compléter les observa-

tions de REIF en faisant usage du microscope éclairé par la lumière ultra-violette. Nous avons vu notamment que les principales combinaisons de la créatinine ne conservaient pas la luminescence éclatante propre à cette substance : le chlorhydrate, le picrate, la combinaison avec le chlorure de zinc ne sont pas ou sont très peu luminescents. Dans un mélange de cristaux de créatine et de créatinine il est très facile de distinguer ces derniers, même si leur proportion est faible tant ils apparaissent lumineux. Il en va tout autrement lorsque les cristaux de ces deux corps se forment ensemble par évaporation de solutions les contenant tous deux : dans ce cas, la préparation prend un aspect uniformément bleuâtre dont l'intensité d'éclairement dépend de la proportion relative des deux corps. On sait que les échantillons de créatine du commerce sont souvent souillés de créatinine, mais il ne semble pas que le seul examen de ces échantillons au microscope, en lumière ultra-violette, puisse permettre de reconnaître la présence de créatinine en petites quantités. La créatine exposée à une lumière ultra-violette intense pendant 1 h. 1/2 n'acquiert aucune luminescence, ce qui prouve que les rayons ultra-violets sont incapables de réaliser facilement la déshydratation de la créatine en créatinine. L'action des rayons infra-rouges n'a pas été essayée.

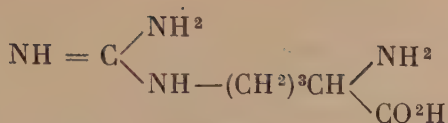
Propriétés chimiques.

Les formules d'ERLENMEYER mettent en évidence que la créatinine est l'anhydride interne de la créatine :



L'examen de la formule de la créatine montre que ce corps est un dérivé de la guanidine : c'est l'acide méthyl-guanidine-acétique. La structure de la créatine rappelle celle d'une autre guadinine naturelle, l'arginine. On retrouve également dans la créatine le squelette des amino-acides α dont le type le plus simple est le glycocolle.

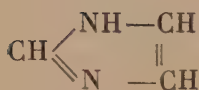
La formule cyclique de la créatinine apparente cette substance aux corps à noyaux imidazol, tels que les bases puriques et l'histidine.



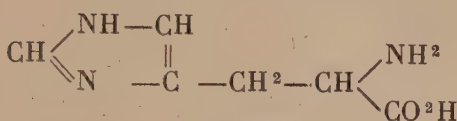
arginine



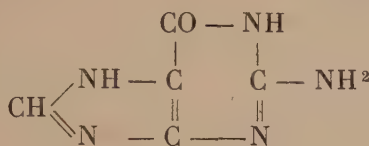
glycocolle



imidazol



histidine



Base purique (guanine)

Isomérisie.

Bien qu'à plusieurs reprises, on ait cru démontrer leur existence, les isomères des corps créatiniques ne sont pas encore nettement isolés. Pourtant, la formule représentative de la créatinine permet d'attribuer à ce corps 3 types d'isomérisie, grâce auxquels s'expliqueraient certaines propriétés que nous mentionnerons plus loin : L'isomérisie céto-énolique, l'isomérisie imine-amine et l'isomérisie lactime-lactame (ING.).

Acidité et basicité.

Les formules de constitution montrent que la créatine est amphotère tandis que la créatinine est basique. Les solutions de créatine sont très faiblement basiques et la constante de dissociation de la base, déterminée par différents procédés est de $1,8 \cdot 10^{-11}$ correspondant environ à pH 11, à 20°. Le caractère acide des solutions de créatine est si faible qu'il n'a pu être mis en évidence que par des procédés indirects ; la constante de dissociation des sels de créatine est de $5,2 \cdot 10^{-13}$ correspondant à un pH de 14,28. Les solutions de créatinine sont au contraire nettement basiques ; la constante de dissociation de la base est de $6,3 \cdot 10^{-10}$ correspondant à pH 9,2, à 20°. La créatinine serait donc une base 66 fois plus forte que la créatine (HAHN et BARKER, EADIE et HUNTER, HAHN et FASOLD, et en dernier lieu FAILEY et BRAND).

Hydrolyse.

Pour être hydrolysés, ces corps nécessitent, soit une température élevée, soit un contact prolongé avec les agents hydrolysants. Suivant les conditions de l'hydrolyse, on peut transformer la créatine et la créatinine ou en sarcosine et urée (qui elle-même peut donner NH^3 et CO^2) ou en méthylhydantoïne et ammoniacque. En milieu alcalin, ces transformations sont également faciles pour les 2 corps créatiniques car la créatinine se transforme en créatine ; en milieu acide, au contraire, la créatine est facilement hydrolysée, tandis que la créatinine est très stable et ne se décompose qu'après un chauffage prolongé (LIEBIG et, récemment, GAEBLER [1]).

La possibilité d'une hydrolyse ou d'une déshydratation fermentaires de la créatine ou de la créatinine, a été souvent invoquée, soit pour expliquer la déshydratation du premier de ces corps, soit pour expliquer le déficit que l'on observe toujours dans le bilan des corps créatiniques effectué après leur ingestion ou leur injection chez l'animal. D'après SATO [2], les corps créatiniques ne sont pas détruits après un séjour de 72 heures à l'étuve à 37° au contact d'extraits d'organes ; pourtant, déjà à pH 7,7 ou à pH 7,1 la créatine serait partiellement transformée en créatinine, tandis qu'à pH 7,3 elle ne se déshydraterait pas spontanément. SATO montre également que le *Bacillus Coli* ne transforme pas les corps créatiniques tandis que LINNEWEH [2] montre que même à pH 7,2 les bactéries de la putréfaction transforment la créatinine en méthylhydantoïne, puis en sarcosine. Cette hydrolyse avait été affirmée par ACKERMANN dès 1913, niée par ELLINGER et MATSUOKA qui l'attribuaient uniquement à l'alcalinité du milieu puis démontrée de façon évidente par SIEWERS et MULLER à partir de cultures de Bacilles tétaniques.

Propriétés réductrices.

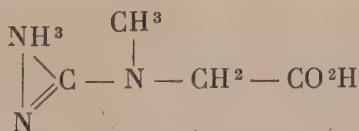
A chaud, la créatine et la créatinine sont facilement oxydées et donnent principalement de la méthylguanidine et de l'acide oxalique. Les corps créatiniques réduisent l'oxyde de mercure, les solutions cuproalcalines (qui sont décolorées sans précipitation de Cu^2O), le ferricyanure, le bleu de méthylène. Ces propriétés réductrices sont souvent gênantes dans le dosage du glucose contenu dans

les liquides biologiques ; par exemple elles rendent impossible l'application de la méthode CRECELIUS-SEIVERT de dosage du glucose (GRUBER et PELLEGRINI). MARUYAMA propose de tourner la difficulté en dosant le pouvoir réducteur avant et après traitement par CO^3Na^2 à 0,2 % qui détruit les sucres et respecte la créatinine.

Propriétés diverses.

Il a été indiqué pour la créatine et la créatinine diverses réactions de précipitation avec les sels métalliques sans que celles-ci présentent un caractère spécifique ni rigoureusement quantitatif. Mentionnons seulement la formation facile de cristaux complexes de « créatinine-chlorure de zinc ». La créatine est précipitable par le cobaltinitrite de K ; la créatinine est précipitable, lorsque ses solutions ne sont pas trop diluées par les acides phosphotungstique et phosphomolybdique. La créatinine est précipitable par l'acide picrique alors que la créatine ne l'est pas. La créatinine en solution pure ou dans l'urine peut être précipitée par le sel mixte de K et NH^4 de l'acide de REINECKE (acide 2 aminochromi-4 rhodanique), le précipité a pour formule $\text{C}^4\text{H}^7\text{ON}^3$, Cr (SCN) $^4(\text{NH}^3)^2\text{H}$ point de fusion 175° (TERADA).

Aucun des corps créatiniques n'est attaqué par le formol, c'est dire que ces corps ne jouent aucun rôle dans le titrage des acides aminés par la méthode de SÖRENSEN. L'azote de la créatine et de la créatinine est entièrement titrable par le procédé KJELDAHL. L'acide nitreux libère un atome d'azote de la créatinine, tandis qu'il ne libère partiellement l'azote de la créatine qu'en présence de ClH . Cette anomalie peut être expliquée en adoptant pour la créatine la formule de PLIMMER (HYND et Mc FARLANE) :



Créatine selon PLIMMER

L'hypobromite ne libère qu'une petite quantité de l'azote de la créatinine, tandis que pour la créatine, LAUDAT [1] et, après lui, CAPUA ont montré que dans les conditions du dosage de l'urée dans le sang, la totalité de l'azote était libérée.

Transformations réciproques.

La créatine et la créatinine ne différant que par une molécule d'eau, il n'est pas étonnant qu'elles se transforment facilement l'une dans l'autre. Cette transformation est une réaction d'équilibre :



Par ébullition en milieu alcalin ou même simplement aqueux, la créatinine se transforme en créatine ; à froid la réaction est plus lente mais elle se produit tout de même. La transformation inverse a lieu en milieu acide ce qui se conçoit car la créatinine étant une base beaucoup plus forte que la créatine, sa formation doit être favorisée par les acides. L'eau et les alcalis font la même transformation mais de façon beaucoup moins complète quoique plus rapide.

Les constantes d'équilibre ont été étudiées par de nombreux auteurs et, récemment, par EDGAR et SHIVER, puis par CANNAN et SHORE. L'équilibre dépend du pH et de la température. Le rapport créatinine-créatine est de 0,47 à pH 13, de 1 à pH 6, de 19 à pH 2 et de 36,7 à pH 1. En milieu acide, la transformation de la créatine en créatinine est à peu près totalement réalisée par chauffage sous pression pendant 15 minutes à 117°. FAILEY et BRAND montrent que les esters de la créatine sont particulièrement labiles ; ils se saponifient facilement en se cyclisant et donnent de la créatinine, ce qui pourrait constituer un mode de formation de la créatinine dans l'organisme. Les transformations réciproques de la créatine et de la créatinine peuvent exister également dans les milieux biologiques : dans l'urine, même acide, la créatinine subit une transformation lente et partielle en créatine. Dans le suc gastrique, par contre, l'équilibre créatine-créatinine paraît être lent à se réaliser car, des chiffres fournis par IDE et HONGO, il ne semble pas résulter que le rapport créatine-créatinine varie en fonction de l'acidité chlorhydrique libre du suc gastrique. Les pulpes d'organes sont capables de transformer la créatine en créatinine (SIMOLA). Dans l'organisme vivant les transformations réciproques de la créatine et de la créatinine paraissent beaucoup plus malaisées. L'hydratation de la créatinine n'a jamais été nettement observée.

Par contre, la réaction inverse est possible et l'organisme peut transformer, au moins partiellement, la créatine en créatinine ; l'énergie, d'ailleurs faible, nécessaire à cette transformation pourrait

être fournie par une réaction exothermique telle que l'hydrolyse de l'acide créatine-phosphorique au cours du fonctionnement musculaire.

Réactions d'identité.

Créatinine. — En solution légèrement alcaline, la créatinine traitée par le nitroprussiate de soude donne une coloration rouge qui vire au jaune (WEYL). L'addition d'acide acétique à cette liqueur produit, après ébullition, une coloration verte qui passe ensuite au bleu intense par formation de bleu de Prusse (SALKOWSKY). Le chlorure ferrique, à froid, peut remplacer l'acide acétique dans cette réaction. Cette réaction colorée n'est pas spécifique car elle est également donnée par certains composés plus ou moins voisins de la créatinine (créatine, hydantoïne, corps cétoniques, etc...). SCAGLIARINI et PRATESI ont étudié le composé coloré formé dans la réaction de WEYL et indiqué des formules qui pourraient lui être appliquées.

En milieu alcalin, l'acide picrique donne avec les solutions de créatinine une coloration rouge orangée (JAFFÉ). La réaction de JAFFÉ étant employée pour le dosage de la créatinine, nous étudierons sa sensibilité et sa spécificité au chapitre « Dosage ».

La créatinine donne avec les solutions diluées de chlorure ferrique une coloration rouge foncée. Cette dernière réaction et celle de JAFFÉ seraient sous la dépendance de l'isomérisation céto-énolique que peut présenter la créatinine. Récemment SANCHEZ a indiqué les réactions suivantes : 1^o la créatinine donne des cristaux rouges avec le réactif de DRAGGENDORF ; 2^o l'hypobromite de Ba donne un précipité de carbonate de Ba ; 3^o après oxydation par l'oxyde de mercure, la créatinine traitée par la résorcine sulfurique donne une coloration bleue ; 4^o dans certaines conditions la créatinine libère de l'argent métallique à partir de NO^3Ag . Les solutions de créatinine additionnées de carbonate de soude ou de soude et de β naphthoquinone donnent une coloration rouge. L'arginine ne fournit cette réaction qu'en présence de carbonate seulement (POLLER). SIEWERS et MULLER montrent que la méthylhydantoïne présente une réaction de POLLER faiblement positive.

Créatine. — TIEGS a montré que les solutions anciennes de nitroprussiate donnaient avec les solutions légèrement alcalines de créa-

tine une coloration rouge analogue à celle donnée par la réaction de WEYL. L'addition de persulfate de sodium au nitroprussiate produit une coloration rouge foncée très sensible (1/50.000), permanente, mais se développant lentement, tandis que dans ces conditions la créatinine produit une coloration fugace (PITTARELLI). L'urée donne des colorations semblables mais seulement à des concentrations assez élevées (2 p. 1000).

Une réaction spécifique de la créatine a été signalée par WALPOLE et employée par lui au dosage direct de ce corps : le diacétyle $\text{CH}^3\text{COCOCH}^3$ en solution à 1 % donne, avec les solutions alcalines de créatine, une coloration rose.

Dosage.

Le dosage peut porter sur la créatine ou sur la créatinine en solution pure, ou dans l'urine, dans le sang, dans le muscle, dans divers liquides organiques ou biologiques. Nous ne traiterons dans ce chapitre que des dosages dans le sang et dans l'urine ; les dosages dans le muscle seront mentionnés au chapitre relatif à ce tissu ; les dosages dans les autres milieux diffèrent peu de ceux dont nous allons exposer la méthode. Nous traiterons successivement du dosage de la créatinine dont nous ferons une étude critique, puis du dosage de la créatine qui se ramène ordinairement au dosage précédent, enfin nous indiquerons la technique de CAHN et HOUGET que nous avons adoptée dans nos recherches.

DOSAGE DE LA CRÉATININE.

Primitivement, le dosage de la créatinine se faisait par pesée de sa combinaison avec le chlorure de zinc (NEUBAUER), procédé non quantitatif employé comme pis aller. En 1904, FOLIN indique un procédé de dosage basé sur l'emploi de la réaction de JAFFÉ et depuis lors tous les dosages de créatinine ont été effectués par la méthode de FOLIN parfois modifiée de façon plus ou moins heureuse. Nous indiquerons successivement les techniques de dosage dans l'urine et dans le sang suivant FOLIN et nous ferons une étude critique de ces techniques.

Dosage dans l'urine. — 10 cm^3 d'urine sont additionnés de 15 cm^3 d'une solution saturée d'acide picrique et de 5 cm^3 de soude

à 10 % (lessive au 1/4). Après 10 minutes de contact, le mélange est porté à un volume de 500 cm³ par addition d'eau distillée. La coloration rouge orangée obtenue est comparée au colorimètre de DUBOSCQ avec celle que présente une solution de bichromate de K à 24,55 grammes p. 1000 (solution 0,5n). L'expérience a montré en effet, qu'une telle solution de bichromate vue sous une hauteur de 8 mm. a même coloration qu'une solution de créatinine à 1 p. 1000, traitée comme il a été dit pour l'urine et observée sous une hauteur de 8,1 mm. Ces données permettent de calculer la teneur en créatinine de l'urine examinée.

Dosage dans le sang. — Le défécât sanguin est saturé d'acide picrique, filtré, puis additionné du vingtième de son volume de soude à 10 % et, après 10 minutes de repos, comparé au colorimètre à des solutions de créatinine à divers titres.

Le dosage peut porter sur le sang total, laqué ou non laqué, sur le plasma ou sur le sérum. La défécation se fait par l'acide tungstique (FOLIN et WU, pour le sang laqué et FOLIN [3] pour le sang non laqué). MYERS et LOUGH effectuent la défécation en additionnant d'acide picrique cristallisé le sang ou le sérum étendus de 4 fois leur volume d'eau. Cette technique est plus rapide et ne dilue le sang qu'au 1/5 tandis que les méthodes de FOLIN le diluent au 1/10. Pourtant la saturation du sang par l'acide picrique n'est généralement pas atteinte, ainsi que GREENWALD et MAC GUIRE l'ont fait observer, ce qui change la coloration produite. Enfin, RUDD montre que la défécation picrique fournit toujours des chiffres plus élevés que la défécation tungstique. La défécation par l'acide trichloracétique à 5 % à raison de 4 volumes d'acide pour un volume de sang a été proposée par BEHRE et BENEDICT et adoptée par LAUDAT [2].

BORDLEY, HENDRIX et RICHARDS ont transformé la méthode de FOLIN en ultramicrométhode puisqu'ils déterminent la créatinine sur des prises d'essai de 1/2 mm³ (liquide glomérulaire du rein de Grenouille) contenant 1 à 3 cent-millièmes de milligrammes de cette substance ; l'erreur moyenne n'excéderait pas 5 %.

Etude critique de ces techniques.

1. *Validité de la comparaison avec la solution de bichromate :*
Tandis que certains auteurs trouvent que cette comparaison donne

une approximation suffisante, d'autres auteurs la considèrent comme insuffisamment exacte et la remplacent par la comparaison avec des solutions étalons de créatinine. MOHLER et ALMASY ont fait l'étude spectrophotométrique des trois solutions suivantes :

créatinine, acide picrique, soude et eau ;

acide picrique, soude et eau ;

bichromate de K 0,5*n*.

Les deux premières solutions ont des spectres ultra-violetes presque identiques et des spectres en lumière visible qui divergent peu. Au contraire, le spectre de la solution de bichromate diffère très sensiblement des précédents. C'est pour des λ compris entre 4650 et 5100 Å que les divergences sont les moins sensibles. Le dosage colorimétrique sera donc plus satisfaisant s'il est fait emploi d'un écran coloré en bleu-vert, transparent pour les radiations comprises dans l'intervalle ci-dessus désigné.

2. *Non proportionnalité des colorations aux concentrations* : La loi de proportionnalité n'est jamais vérifiée sur une échelle bien longue dans les lectures colorimétriques, mais dans le cas des dosages de créatinine, les auteurs sont unanimes à recommander une grande prudence dans l'application de cette loi. Les dosages dans l'urine se font en diluant celle-ci de façon à ce que la coloration produite soit voisine de celle du bichromate ou de la solution à 1 p. 1000 qui lui est équivalente. Les dosages dans le sang se font par comparaison avec une gamme d'étalons dont les termes sont plus ou moins distants les uns des autres suivant les auteurs.

En opérant dans les conditions habituelles avec des urines plus ou moins diluées ou avec des solutions de créatinine à divers titres, nous n'avons jamais observé de proportionnalité rigoureuse entre les colorations et les concentrations même lorsque celles-ci ne différaient pas de plus de 10 % d'un échantillon au suivant. Certains auteurs qui prétendent avoir observé une proportionnalité complète ont répété dans la préparation de leurs étalons une erreur systématique qui rend leurs vérifications suspectes (1). D'autres

(1) Dans quelques manuels de Laboratoire une erreur a été commise qui a été répétée dans nombre de publications. Il est dit, sous des apparences diverses, il est vrai, qu'une solution étalon provenant du mélange de 1 cm³ de solution mère de créatinine à 0,1 g. p. 1000 avec 29 cm³ d'eau correspond

auteurs ont construit des courbes représentant les variations des concentrations en fonction des colorations, courbes valables seulement pour un colorimètre déterminé et des produits chimiques toujours comparables à eux-mêmes. OCHOA et VALDECASAS [1] notamment, prétendent avoir obtenu de bons résultats par ce procédé et KOPLOWITZ [1] assure même que par l'emploi du colorimètre d'AUTENRIETH la courbe représentative est une droite, indiquant ainsi une proportionnalité parfaite. La substitution de photomètres aux colorimètres semble à recommander surtout si on emploie comme solution de référence une solution de picrate de soude à la place d'eau distillée (KASSELL).

3. *Importance du facteur temps* : Le temps au bout duquel sont effectuées les lectures colorimétriques joue un rôle diversement apprécié : si les 10 minutes d'attente qui précèdent l'addition d'eau dans le dosage de la créatinine urinaire selon FOLIN, semblent un temps suffisant à la plupart des auteurs, d'autres auteurs, RIESSER et BRENTANO en particulier, prétendent que le temps d'attente doit être proportionnel à la concentration et que 30 minutes conviendraient à la majorité des cas. Dans le cas du sang, les lectures doivent être faites au bout de 8 minutes, les échantillons devant être conservés à l'obscurité suivant certains expérimentateurs, à la lumière suivant d'autres. Les lectures doivent être terminées dans l'espace d'un quart d'heure, disent les uns, alors que d'autres prétendent que les colorations restent stables plusieurs heures. LEIKOLA assure que les colorations des étalons sont moins stables que celles fournies par les urines.

4. *Pureté des réactifs* : Les solutions de créatinine pure doivent être faites dans ClH 0,1*n* et gardées sous toluène ou à la glacière ; elles ne doivent pas être conservées plus d'un mois.

L'acide picrique doit être pur et sec, conservé à l'abri de la lumière et doit satisfaire au test suivant (FOLIN et DOISY) : la coloration de la solution saturée d'acide picrique ne doit pas être accrue de plus de la moitié de sa valeur primitive, 15 minutes après qu'elle a été additionnée du 1/20 de son volume de soude à 10 %. Les échantillons d'acide picrique du commerce ne satisfont

à une teneur de 3 mg. p. 1000 en créatinine alors qu'elle correspond à une teneur de 3,3 mg. p. 1000.

pas d'emblée à ce test ; aussi doivent-ils être purifiés par l'un des procédés suivants : recristallisation dans la benzine (BENEDICT [2]) ; précipitation par addition de ClH à une solution aqueuse (HALVERSON et BERGEIM) ; recristallisation dans l'acide acétique ou recristallisation dans une solution de carbonate de sodium suivie de lavages à ClH . Ces deux derniers procédés ont été indiqués par BENEDICT [3] en 1929 ; ils donnent un acide picrique satisfaisant mieux que les autres au test de FOLIN et DOISY et le dernier procédé a l'avantage d'être applicable à des échantillons d'acide picrique même très impurs.

Les solutions d'acide picrique devront être saturées à froid, conservées à l'abri de la lumière et pendant un temps inférieur à un mois. Si ces précautions ne sont pas observées, l'acide picrique ne peut plus satisfaire au test mentionné plus haut, condition nécessaire à un dosage correct.

Les divergences entre les points de vue des chimistes qui se sont occupés du dosage de la créatinine ont incité les chercheurs à déterminer le degré de spécificité de la réaction de JAFFÉ, ses causes et les facteurs susceptibles d'en modifier l'intensité.

5. *Spécificité de la réaction de JAFFÉ* : On sait depuis longtemps que cette réaction peut être donnée par nombre de composés chimiques. WEISE et TROPP viennent de reprendre cette étude ; ils ont montré que tous les corps possédant un radical méthylène CH^2 ou méthine CH « actif » avaient une réaction de JAFFÉ positive. Comme activants de ces radicaux, il faut citer par ordre d'activité décroissante : NO^2 , $\text{N}=\text{N}$, CO , $\text{CH}=\text{CH}^2$, $\text{CO}-\text{NH}^2$, $\text{CO}^2\text{C}^2\text{H}^5$. Parmi les corps les plus fréquents dans les milieux biologiques, les suivants présentent une réaction de JAFFÉ positive : acétone, acide diacétique, acétaldéhyde, hydantoïne, acide barbiturique... Les corps suivants au contraire, ne présentent pas la réaction de JAFFÉ, glucose, fructose, galactose, acide urique...

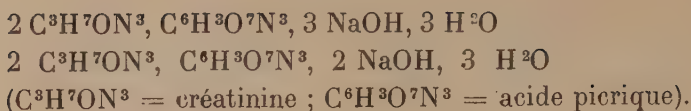
6. *Substances susceptibles de modifier la réaction de JAFFÉ* : Le glucose ajouté à du sang ou à de l'urine n'empêcherait pas un dosage correct de la créatinine. Pourtant, contrairement aux affirmations de KOPLOWITZ [5] qui se bornait à ajouter du glucose au sang pour affirmer que le dosage de la créatinine était encore valable dans le sang des diabétiques, RUDD trouve que la présence

du glucose assombrit la coloration donnée par la réaction de JAFFÉ. Après traitement du sang par la levure qui détruit le glucose, le dosage de la créatinine fournit des chiffres beaucoup plus faibles que lors d'un dosage direct. RUDD remarque également que les chiffres obtenus après défécation tungstique sont plus faibles et moins influencés par le glucose que ceux obtenus après défécation picrique.

Les corps cétoniques de l'urine influent peu sur le dosage de la créatinine ; pourtant si la teneur en acide diacétique est élevée, il devient nécessaire de chasser cet acide par distillation sous pression réduite en présence de PO_4H^3 ou plus simplement par ébullition avec un excès de CH_3OH . L'influence des corps cétoniques du sang sur le dosage de la créatinine ne paraît pas avoir été recherchée ; elle est vraisemblablement minime ou nulle.

La présence de sels neutres influe sur le dosage de la créatinine en abaissant l'intensité des colorations ; les sels alcalino-terreux sont particulièrement actifs en ce sens (BECK et BECK). Cette remarque est de nature à justifier les auteurs qui voient s'atténuer les colorations de l'urine plus rapidement que les colorations des étalons ; il est donc nécessaire que les solutions étalons aient une richesse en sels aussi semblable que possible à celle des solutions à doser.

7. *Quel est le corps responsable de la coloration rouge observée dans la réaction de JAFFÉ ?* Il avait été dit sans preuve sérieuse, que la créatinine réduisait l'acide picrique en acide picramique rouge ; aucune expérience n'a pu confirmer cette hypothèse. En 1925, GREENWALD montre qu'aucun corps chimiquement voisin de l'acide picrique ne peut remplacer celui-ci dans la réaction de JAFFÉ ; il en déduit que cet acide entre dans la molécule responsable de la coloration rouge. Pourtant le trinitrobenzène, le trinitrotoluène, l'acide trinitrobenzoïque donneraient une faible coloration rouge. GREENWALD [2] émet l'hypothèse de l'existence de 2 picrates de créatinine l'un, jaune, stable en milieu acide, correspondrait à la forme cétonique de la créatinine, tandis que l'autre, rouge se formerait en milieu alcalin et correspondrait à la forme tautomère énolique de la base. ANSLOW et KING isolent successivement le sel de baryum de ce picrate rouge de créatinine puis ce picrate lui-même pendant que GREENWALD [4] en isole le sel d'ammonium. GREENWALD [2] isole également 2 produits cristallisés :



Le premier ne donne pas la réaction de JAFFÉ, le second la donne, mais cela n'implique pas que ce soit effectivement ce composé qui se forme dans la réaction de JAFFÉ (GREENWALD [5]). L'hypothèse suivant laquelle la coloration est due à un picrate de créatinine énolique rouge est encore confirmée par le fait que ce dernier composé isolé par GREENWALD [3], traité par ClH en quantité suffisante pour neutraliser la soude, libère justement du picrate rouge.

8. *Réactions chimiques pouvant se produire au cours du dosage :*
Les remarques suivantes sont dues à BECK et BECK.

a) Malgré l'alcalinité du milieu, les deux picrates isomères, jaune et rouge doivent être en équilibre bien que l'équilibre soit long à se réaliser.

b) L'équilibre entre les picrates et leurs constituants, acide picrique, créatinine et soude, peut être également long à atteindre.

c) En solution alcaline, la créatinine se transforme lentement en créatine et au bout de 12 jours une solution de créatinine et une solution de créatine traitées par les mêmes quantités d'acide picrique, de soude et d'eau présentent des colorations identiques.

d) En milieu alcalin, la créatine et la créatinine se transforment en méthylhydantoïne qui donne une réaction de JAFFÉ beaucoup plus faible que la créatinine.

DOSAGE DE LA CRÉATINE.

La plupart des auteurs transforment la créatine en créatinine par passage à l'autoclave, à 115-120° dans le cas de l'urine, à 130° dans le cas du sang. La déshydratation de la créatine est facilitée par la présence de ClH 0,1*n*. La transformation opérée, la « créatinine totale » ainsi formée est dosée par un procédé approprié. La différence entre la créatinine totale et la créatinine préformée constitue la créatine exprimée en créatinine. Le poids exact s'obtient en multipliant le résultat précédent par le rapport des poids moléculaires des deux bases, soit 1,16.

La créatine peut cependant se doser directement au moyen

de la réaction au diacétyl (WALPOLE) mais cette méthode a surtout été employée dans les dosages pratiqués sur le muscle. La réaction de WALPOLE (encore appelée réaction de HARDEN et NORRIS) peut également se produire avec d'autres dicétones ; elle ne se produit pas avec la créatinine, mais elle est positive avec les guanidines substituées, l'arginine en particulier (LANG [2]).

Etude critique de ces techniques.

La méthode de WALPOLE a la réputation d'être d'un emploi difficile ; nous ne l'avons pas essayée. La méthode qui consiste à doser la créatine par différence entre la créatine totale et la créatine préformée a l'inconvénient d'accumuler les erreurs faites sur chaque dosage. C'est sans doute à ce fait qu'il faut attribuer le phénomène signalé par plusieurs auteurs, SCHENK entre autres que la créatinine totale s'exprime parfois par un chiffre inférieur à la créatinine préformée. C'est également à l'accumulation des erreurs faites sur chacun des deux dosages qu'il faut attribuer certaines créatinuries de faible importance et transitoires qui ont été souvent signalées.

Le dosage de la créatine est passible d'une autre critique : la transformation de la créatine en créatinine à l'autoclave n'est pas absolument totale ; le temps et la température de la chauffe, l'acidité du milieu ont à cet égard une réelle importance. En se plaçant dans les conditions indiquées pour le dosage, la transformation est presque quantitative, elle est toujours comparable à elle-même. Si l'on ne dispose pas d'un autoclave, on peut effectuer la déshydratation de la créatine par chauffage pendant 3 heures au bain-marie bouillant en présence d'un fort excès d'acide.

Technique adoptée dans nos recherches.

(MÉTHODE DE CAHN, HOUGET ET JACQUOT MODIFIÉE)

Nous avons déjà fait sur la méthode de FOLIN les constatations indiquées plus haut et nous avons apporté à cette méthode quelques modifications qui nous la faisaient paraître plus rigoureuse lorsque nous eûmes connaissance de la technique de CAHN, HOUGET et JACQUOT. Cette technique tient compte d'un certain nombre de remarques que nous avons faites, aussi en tentâmes-

nous l'emploi. Les résultats qu'elle nous donna en solution titrée et avec le sang nous engagèrent malgré la longueur de son exécution à en étendre l'application à l'urine.

Il nous est apparu en effet, que l'estimation des variations de la créatininurie ne pouvait être faite de façon rigoureuse par la méthode classique. Pour appliquer la méthode de CAHN à l'urine, il nous a suffi de diluer celle-ci de telle façon que la liqueur obtenue soit d'une richesse en créatinine comparable à celle du sang, ce qui nous permettait ensuite d'appliquer la technique du dosage dans ce liquide.

Principe. — La solution contenant la créatinine à doser est traitée par l'acide picrique en milieu alcalin. Des solutions étalons de créatinine, à titres divers, sont traitées de la même façon. La colorimétrie est effectuée après une heure de repos. Les étalons permettent de tracer une courbe des colorations en fonction des concentrations, courbe sur laquelle on repère la teneur en créatinine de la solution à doser.

Les colorations restent stables au moins une heure, ce qui permet de faire de nombreux dosages simultanément.

Il est nécessaire de recommencer la gamme d'étalons pour chaque série de dosages car les colorations obtenues ne sont jamais identiques à elles-mêmes et les diverses courbes que l'on peut tracer ne sont pas superposables. Leur forme montre que les colorations sont loin d'être proportionnelles aux concentrations, surtout lorsque celles-ci dépassent 2 g. p. 1.000.

Solutions nécessaires. — Solution récente saturée à froid d'acide picrique purifié, à conserver à l'abri de la lumière.

Solution étalon de créatinine à 0,02 g. p. 1000 dans ClH 0,1*n*, conservée à la glacière. La pesée se fait à la microbalance. On peut aussi employer une solution mère plus concentrée et la diluer au moment de l'emploi ou en utiliser des volumes moindres.

Solutions aqueuses de soude à l'alcool à 10 % et 0,1*n*.

Solution d'acide trichloracétique à 25 %.

Colorimètre. — CAHN conseille l'emploi du photomètre Stupho. Ne possédant pas cet appareil nous avons employé avec succès le colorimètre de Leitz en prenant pour solution de référence, la « solution grise » qui permet, comme avec les photomètres, de faire

des lectures absolues. Nous nous sommes servis d'un écran monochromatique vert (écran n° 5, $\lambda = 507 m \mu$).

DOSAGE DANS L'URINE.

A. *Créatinine*. — Diluer l'urine au 1/10 et prendre un volume de 3, 2, 1 ou 0,5 cm³ de dilution. La prise d'essai dépend de la richesse de l'urine en créatinine ; le volume d'urine émis en un temps déterminé peut en donner une idée ; on peut également opérer sur 2 prises d'essai différentes et ne regarder au colorimètre que l'échantillon dont la couleur est voisine de celle d'un des étalons. Additionner d'eau la prise d'essai jusqu'à obtenir un volume de 25 cm³ environ, puis ajouter 15 cm³ de la solution d'acide picrique, 2 cm³ de soude à 10 % et porter le volume à 100 cm³ par addition d'eau.

Préparer en même temps une gamme d'étalons contenant par exemple 5, 7, 9 et 11 cm³ de la solution de créatinine additionnée d'un égal volume de soude 0,1*n* et d'eau jusqu'à 35 cm³, de 15 cm³ d'acide picrique, de 2 cm³ de soude à 10 %, et porter à 100 cm³ par addition d'eau distillée.

Les échantillons à doser et les étalons sont exposés pendant une heure à la lumière électrique (de façon à ce que l'éclairage soit toujours le même) puis passés au colorimètre. Une courbe est tracée qui réunit les valeurs obtenues pour les étalons ; les teneurs en créatinine dans l'urine se déduisent des valeurs repérées sur la courbe.

B. *Créatinine totale et créatine*. — Additionner la dilution au 1/10 de l'urine du 1/10 de son volume de ClH et chauffer à l'autoclave 15 minutes à 117°. Après refroidissement prélever une prise d'essai égale à celle employée pour le dosage de la créatinine préformée, la neutraliser à la soude et opérer comme il a été dit pour le dosage de la créatinine. Le résultat lu sur la courbe doit être multiplié par 1,1 pour tenir compte de l'addition de l'acide.

La teneur en créatine s'exprime en multipliant par 1,16 la différence des teneurs en créatinine totale et en créatinine préformée.

DOSAGE DANS LE SANG.

A. *Créatinine*. — Traiter 10 cm³ de sang fluoré, de plasma ou de sérum frais par 15 cm³ d'acide trichloracétique à 25 %. Après

centrifugation, neutraliser 10 cm³ du liquide clair par la soude à 10 %. Ajouter au liquide neutre, après refroidissement, 3 cm³ de la solution d'acide picrique et 0,4 cm³ de soude à 10 %. Porter le volume à 20 cm³ par addition d'eau distillée.

Préparer les étalons comme il a été dit pour l'urine, mais en ayant soin de les additionner d'autant d'acide trichloracétique qu'il en subsiste dans l'échantillon à doser après défécation. Après neutralisation à la soude et refroidissement, procéder aux additions d'acide picrique et de soude et compléter à un volume déterminé.

Les quantités d'acide trichloracétique à employer et la quantité de soude nécessaire à leur neutralisation ne varient pas sensiblement d'un sang à l'autre ; il suffit de les déterminer chaque fois qu'une nouvelle solution d'acide ou de soude sont mises en œuvre.

Les lectures colorimétriques se font dans les mêmes conditions que pour les dosages dans l'urine.

B. Créatinine totale et créatine. — Le chauffage à l'autoclave à 130° des défécats trichloracétiques donne des résultats peu satisfaisants, il est préférable de déshydrater la créatine par chauffage prolongé en milieu acide au bain-marie bouillant.

5 cm³ du défécats trichloracétique sont additionnés de 20 cm³ d'acide sulfurique *n* et portés pendant 3 heures au bain-marie bouillant. Après refroidissement, neutralisation à la soude *n* et nouveau refroidissement, ajouter 15 cm³ de la solution d'acide picrique, 2 cm³ de soude à 10 % et porter à 100 cm³ par addition d'eau distillée. Les étalons sont traités suivant la méthode habituelle, mais ils doivent être additionnés de 20 cm³ d'acide sulfurique *n* et de 20 cm³ de soude *n* ; l'addition préalable d'acide trichloracétique est inutile.

Synthèse des corps créatiniques.

La première synthèse des corps créatiniques qui ait été réalisée le fut par VOLHARD en 1868. Par chauffage prolongé d'une solution alcoolique de cyanamide avec de la sarcosine (méthylglycolle). VOLHARD a pu obtenir de la créatine suivant l'équation :



Alors que les premières tentatives de synthèse et la synthèse de VOLHARD avaient pour but d'élucider la formule de constitution de

la créatine, les synthèses qui ont été tentées par la suite, particulièrement celles effectuées ces dernières années ont eu surtout pour but de montrer de quelle façon pouvait se produire la genèse des corps créatiniques dans l'organisme.

En 1927, BERGMANN et ZERVAS [1 et 2] montrent que l'ester éthylique de la sarcosine réagit facilement sur un dérivé de l'arginine, la triacétyl-anhydro-arginine préparée par BERGMANN et KOSTER pour donner de la créatine. En 1928, ABDERHALDEN et SICKEL modifient la synthèse de VOLHARD en y remplaçant la cyanamide par la guanidine et la sarcosine par son ester éthylique. Dans ces conditions, la réaction est très facile ; elle doit être commencée à -15° et la chaleur dégagée amène la température jusqu'à être de $+20^{\circ}$ en fin de réaction. Le rendement est de 65 %.

KING, en 1930, montre que la sarcosine donne de la créatine lorsqu'elle est chauffée à 50° sous pression réduite avec de la thiourée, de l'iodure de méthyle et de la potasse. A la même époque, SASAKI effectue la synthèse de la glycocyamidine en chauffant ensemble des produits très banaux dans l'organisme : urée, glycérol et glycocolle. La glycocyamidine ne diffère de la créatinine que par un groupement méthyle et cette méthylation est facile à réaliser au laboratoire et dans l'organisme.

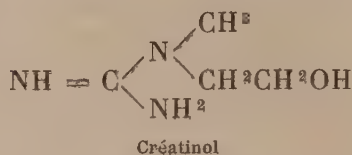
Principaux dérivés.

Un grand nombre de dérivés tant de la créatine que de la créatinine ont été isolés et étudiés. Nous avons déjà cité les picrates et les composés picratosodiques, la combinaison avec Cl^2Zn et avec l'acide de REINECKE. Nous ne ferons pas ici une énumération de corps qui serait du domaine de la chimie organique pure ; nous nous bornerons à signaler l'existence de quelques dérivés nouveaux. Les aldéhydes aromatiques donnent avec la créatinine des dérivés cristallisés de la benzylidène créatinine (NICOLET et CAMPBELL ; RICHARDSON, WELCH et CALVERT). Les propriétés de ces alcoyl-créatinines conduisent à accorder à la créatinine la possibilité de transformations isomériques lactame-lactime (ING, [1]).

Les deux seuls dérivés alcoylés de la créatine isolés jusqu'ici, la diacétylcréatine d'ERLENMEYER et la phtalylidicréatine d'URANO doivent être considérés d'après ING [2] comme étant, le premier,

la N acétylsarcosyl-acétylurée et, le second, une combinaison d'une molécule d'acide phtalique avec deux molécules de créatinine.

Enfin, SCHOTTE, PRIEVE et ROESCHEISEN préparent des dérivés cristallisés de l'alcool correspondant à la créatine, le créatinol. Le créatinol a une réaction de WEYL et une réaction de JAFFÉ négatives.



Propriétés pharmacodynamiques.

Il n'a pas été fait d'étude systématique de ces propriétés, mais à la faveur des nombreuses recherches biologiques effectuées sur les corps créatiniques et aussi grâce aux recherches faites sur les guanidines substituées, un certain nombre de propriétés pharmacodynamiques de la créatine et de la créatinine ont été mises en évidence.

Action sur la croissance. — La créatine n'a pas d'action notable sur la croissance des jeunes souris lorsqu'elle est administrée à dose élevée (CHANUTIN et BEARD). La carence en créatine de l'alimentation est également sans action sur la croissance.

Action sur la division cellulaire. — L'acide créatine-phosphorique, composé labile de la créatine qui existe dans le muscle, produit par hydrolyse acide un rayonnement ultra-violet qui est fortement mitogénétique pour des radiations comprises entre 2020 et 2150 Å (BRAUNSTEIN et SEVERIN).

Action sur les centres nerveux. — Alors que l'application de créatine en solution sur l'écorce cérébrale n'est suivie d'aucun effet, MORACCI et CAPRI montrent que l'application de créatine cristallisée produit en quelques minutes chez le chien des convulsions à type Bravais-Jacksonien ou même des convulsions généralisées. Leur caractère clonico-tonique les distingue des convulsions strychniques qui sont purement toniques.

La créatine pulvérisée n'a aucune action excitante sur la substance blanche du cerveau. L'injection sous-durale d'une solution concentrée de créatine est également sans action.

Action sur les muscles et sur le tonus. — La chronaxie d'un muscle isolé plongé dans une solution de Ringer est augmentée par addition de créatine et diminuée par addition de créatinine (BORDI [3]).

La créatine et l'acide créatine-phosphorique jouent un rôle important dans la biochimie du muscle. L'action des corps créatiniques sur le tonus et l'action de l'acide créatine-phosphorique sur la chronaxie seront étudiées au chapitre consacré aux rapports de la créatine et du muscle.

La créatine prise par voie buccale ne permet pas l'amélioration du travail musculaire et ne produit pas de retard à la sensation de fatigue (NOTHAAS).

Action sur l'utérus isolé. — D'après BRONN, ni la créatine ni la créatinine n'ont d'action sur l'utérus isolé. Ces composés ne modifient pas l'action de l'adrénaline sur l'utérus.

Action sur le cœur et les vaisseaux. — Une solution de créatinine à 1 p. 1000 et à un moindre degré une solution de créatine renforcent et ralentissent les battements du cœur de grenouille isolé. Cette action subsiste même si le cœur est soumis au préalable à l'action de l'atropine. Au bout d'un certain temps les solutions de corps créatiniques à 1 p. 1000, finissent par produire l'arrêt du cœur en diastole (CASTAGNA).

RUFIMSKY confirme l'action chronotrope négative de la créatine mais lui attribue une action inotrope négative. Il montre aussi que la créatine renforce considérablement les effets cardiaques de l'adrénaline lorsque celle-ci est employée à dose liminaire. ARNOLD et Pierre GLEY avaient fait quelques années auparavant une observation du même ordre : une injection intra-veineuse de créatine ou de créatinine pratiquée chez le lapin augmente nettement, mais non constamment, l'action vasoconstrictive de l'adrénaline.

Action sur la glycémie. — L'action hypoglycémiante bien connue de certaines guanidines, de la synthaline en particulier, a conduit R. HILL en collaboration avec MATTISSON ou PEABODY, à rechercher si la créatine qui est une guanidine substituée ne présenterait pas d'effet analogue. L'administration buccale ou sous-cutanée de créatine à un chien abaisse sa glycémie de 20 % environ ; une dose de 50 mg. par kg. est suffisante, des doses plus élevées n'amènent ni hypoglycémie plus marquée ni convulsions. L'administration

de glucose n'amène pas de glycosurie et l'hyperglycémie provoquée est beaucoup moins intense par administration de créatine.

L'action de la créatine sur la glycémie de l'homme est identique à celle observée chez le chien. Il est curieux de noter par contre qu'un animal herbivore comme le lapin si sensible à l'insuline, est absolument réfractaire à l'action de la créatine.

Les résultats de KOPLOWITZ [2] diffèrent un peu de ceux de R. HILL. A la dose de 0,4 g. *per os*, la créatine n'agirait que sur les glycémies supérieures à 2 p. 1000. L'action de l'insuline serait renforcée par administration simultanée de créatine.

Action sur certaines hydrolyses diastasaires. — D'après MYSTKOWSKI, l'hydrolyse fermentaire de l'amidon ou du glycogène est retardée par la présence de créatine et accélérée au contraire par addition de créatinine.

DEUXIÈME PARTIE

ÉTUDE PHYSIOBIOLOGIQUE

CHAPITRE I

RÉPARTITION DANS LE MONDE VIVANT

Règne végétal.

Alors que les corps créatiniques sont très largement répartis dans le règne animal, leur présence dans le règne végétal n'est rien moins que prouvée. Sans doute, plusieurs auteurs ont-ils bien affirmé la présence de l'un de ces corps soit dans le sol, soit chez les végétaux supérieurs, soit au contraire dans les cultures de bactéries sur eau peptonée ; jamais la créatine ou son anhydride n'ont pu en être isolés à l'état de pureté. LINNEWEH [1] dans une étude critique de cette question, montre que la formation du complexe cristallisé avec Cl^2Zn n'est pas spécifique de la créatinine et que la bétaine, si répandue parmi les végétaux, donne une combinaison semblable. La formation de picrates n'est pas spécifique non plus, car l'arginine par exemple peut donner un picrate présentant certains des caractères de celui de la créatinine. Aussi, d'après LINNEWEH, l'existence de la créatinine chez les végétaux est très contestable. TOKAREWA en particulier qui prétend avoir isolé de la créatinine à partir du lupin étioilé depuis huit jours, n'aurait isolé qu'un picrate d'arginine.

Règne animal.

INVERTÉBRÉS.

La présence fréquente des corps créatiniques dans le règne animal a été reconnue depuis longtemps et la monographie, déjà citée

de HUNTER, donne des tableaux très complets des diverses espèces où ils ont été caractérisés. KUTSCHER [1] en 1914, remarqua que la créatinine n'avait été rencontrée jusqu'alors que chez les Vertébrés et que chez les Invertébrés on rencontrait fréquemment l'arginine. L'hypothèse de KUTSCHER selon laquelle la présence de créatine serait l'apanage des Vertébrés sembla d'abord se vérifier de façon parfaite. Lorsqu'en 1927, la découverte de l'acide créatine-phosphorique mit en évidence le rôle important de la créatine dans la contraction musculaire, l'hypothèse de KUTSCHER prit une signification nouvelle car il fut démontré que le muscle des Invertébrés contenait de l'acide arginine-phosphorique dont le rôle dans la biochimie du muscle paraissait identique à celui de l'acide créatine-phosphorique du muscle des Vertébrés : ces deux acides phosphoriques reçurent le nom de phosphagènes. Des analyses chimiques fines montrèrent bientôt que certains Echinodermes contenaient à la fois de la créatine et de l'arginine. NEEDHAM, BALDWIN et YUDKIN [1 et 2] voulurent voir dans ce fait une confirmation de la théorie de BATESON faisant des Echinodermes l'embranchement le plus voisin des Vertébrés. Il était effectivement très séduisant d'établir des relations entre certaines particularités du métabolisme et la phylogénèse ; aussi plusieurs auteurs reprirent-ils très récemment l'étude de la répartition des phosphagènes (1). Les résultats de ces recherches sont parfois contradictoires car, reculant devant la difficulté qu'il y a à identifier l'arginine ou la créatinine, certains auteurs se contentent d'isoler un dérivé qu'ils jugent suffisamment caractéristique pour n'en pas faire l'analyse, tandis que d'autres identifient le phosphagène uniquement d'après la vitesse de son hydrolyse dans certaines conditions.

Les *Protozoaires* des genres *Glaucoma*, *Bodo* et *Polytoma* (Infusoires) ne contiennent pas de phosphagène (NEEDHAM, ROBERTSON et BALDWIN). Parmi les *Coelentérés*, le genre *Anthéa* ne contient pas de phosphagène tandis que le genre *Pleurobranchia* contient de l'arginine (NEEDHAM, BALDWIN, YUDKIN). Les *Vers* étudiés par NEEDHAM et coll. ne contiennent que de l'arginine ; pourtant RIESSER et HANSEN en 1933 signalent la présence d'une petite quantité de créatine existant à côté de l'arginine chez *Sipunculus*.

(1) KUTSCHER et ACKERMANN étudient cette question dans *Annual Review of Biochemistry*, 1933.

Chez les *Mollusques*, l'arginine se rencontrerait parmi les Lamellibranches et les Gastéropodes (BALDWIN, [1] et [4]) mais RIESSER affirme l'existence de la créatine chez *Pinna Cardium* et chez l'escargot. Il est intéressant de signaler que KUTSCHER et ACKERMANN ont isolé de *Arca Noae* une diguanidine, l'arcaïne. Les Céphalopodes qui auraient subi une évolution absolument distincte de celle des Lamellibranches ne contiendraient ni créatine ni arginine d'après NEEDHAM, BALDWIN et YUDKIN ; d'après BADLWIN [1] et [4] l'Eledone contiendrait un phosphagène dont la base non encore isolée pourrait être la méthylagmatine puisque ce corps a été isolé par ISEKI dans *octopus*. RIESSER et HANSEN assurent, en opposition avec les auteurs précédents, que *sepia*, *octopus*, *loligo*, contiennent à la fois les acides arginine et créatine-phosphoriques. GREENWALD [6] a identifié sans ambiguïté la créatine chez *sepia*. Les *Echinodermes* contiennent les uns de l'arginine exclusivement, les autres (oursin, holothurie) de l'arginine et de la créatine (NEEDHAM et coll.). GREENWALD [6] a isolé de la créatine à partir des gonades et des testicules d'oursin. Parmi les *Prochordés*, les ascidies contiennent de l'arginine (GREENWALD trouve de la créatine dans leurs gonades). Le balanoglosse contient les deux phosphagènes et l'amphioxus, espèce la plus voisine des Vertébrés, ne contient que de la créatine.

VERTÉBRÉS.

La présence de créatine et d'acide créatine-phosphorique est constante dans les muscles des Vertébrés, par contre il a été impossible à KUTSCHER et ACKERMANN de déceler la moindre trace d'arginine dans les muscles du cheval ; d'ailleurs l'isolement d'une petite quantité d'arginine dans le muscle de Vertébré ne prouverait pas que ce corps y joue un rôle physiologique car l'arginine est un produit banal du métabolisme intermédiaire des protides.

Chez les *Poissons*, HUNTER (1929) a déterminé systématiquement la teneur des muscles en créatine dans 15 espèces différentes. Les variations individuelles sont plus faibles que les variations d'une espèce à l'autre. Comme chez les Mammifères, les muscles pâles sont plus riches en créatine que les muscles rouges, les muscles de l'adulte plus riches que ceux du fœtus. HUNTER décèle également de la créatine dans le tissu nerveux des Sélaciens.

L'excrétion urinaire des corps créatiniques est importante ; la créatinurie l'emporte sur la créatininurie (WHITE) ; chez *Lophius-Piscatorius*, la créatine est le plus abondant des corps azotés urinaires (GROLLMANN). L'azote qu'elle contient peut représenter jusqu'à 60 % du N total.

L'organe électrique de la Torpille contient autant de créatine et de phosphagène que les muscles squelettiques de cet animal et l'activité de l'organe électrique aboutit à l'hydrolyse du phosphagène. Cette notion complète les analogies embryologiques qui existent entre l'organe électrique et le muscle (KISCH [1] et [2], BALDWIN [2] et [3]).

La présence de la créatine dans les muscles, le cerveau, les testicules et dans l'urine des *Batraciens* et des *Reptiles* a été signalée. Ces animaux présentent une créatinurie qui l'emporte sur la créatininurie. Les muscles squelettiques des *Batraciens* et des *Reptiles* sont moins riches en créatine que ceux des autres Vertébrés.

Chez les *Oiseaux*, la créatine est abondante dans les muscles ; il en a été isolé une proportion relativement élevée dans les muscles lisses de l'estomac des oiseaux granivores (ZANGHI). Les recherches récentes ont porté surtout sur l'œuf. Dès la ponte, l'œuf de poule contient de la créatinine, des traces de créatine (SATO [2]) et du phosphagène (BALDWIN et NEEDHAM). La formation précoce de créatinine était importante à déceler, sa présence antérieurement à la différenciation du foie est défavorable à l'hypothèse de MELLANBY qui attribue au foie un rôle prééminent ou exclusif dans le métabolisme créatinique.

Les corps créatiniques augmentent d'abord puis diminuent dans le jaune et le blanc de l'œuf pour augmenter dans l'embryon (SENDJU). Le rapport du phosphagène au phosphore total passe par un maximum au 4^e jour, c'est-à-dire au moment où l'embryon commence à se mouvoir énergiquement (BALDWIN et NEEDHAM).

Mammifères : La teneur en créatine des tissus d'un grand nombre de Mammifères a été déterminée et la liste critique des résultats de ces travaux, arrêtée à 1926 figure dans la monographie de HUNTER. Au cours de ces dernières années, les études ont surtout porté sur la répartition du phosphagène dans les divers tissus et sur les rapports entre leur teneur en phosphagène et leur activité physiologique.

Muscle.

C'est dans le tissu musculaire qu'est localisée la presque totalité (98 % environ) de la créatine. A quel moment de la vie apparaît la créatine comme constituant du muscle ? Il semble que ce soit très tôt dans la vie embryonnaire, ainsi que cela a été démontré pour l'œuf des Oiseaux. La quantité de créatine calculée par rapport au poids corporel augmenterait avec le développement de l'embryon et continuerait à augmenter chez le jeune animal, mais bien avant que l'animal ne devienne adulte, le taux de créatine par kilogramme de poids corporel arrive à une valeur relativement fixe. CHANUTIN [5] a montré que le rat jeune atteint vers le 30-40^e jour, la teneur en créatine que présente l'animal adulte, aussi bien si la teneur est rapportée au poids frais du rat qu'au poids de l'animal éviscéré, desséché et dégraissé. Les variations du phosphagène musculaire avec l'âge ont été moins étudiées. SIRACUSA a montré que les muscles du fœtus ne contiennent de phosphagène que s'ils ont fonctionné ou s'ils avaient été capables de le faire. Au moment de la naissance, le diaphragme est plus riche en phosphagène que les muscles intercostaux, sans doute parce qu'à ce moment la respiration est principalement diaphragmatique.

Tous les muscles squelettiques contiennent d'importantes quantités de créatine, le muscle cardiaque et les muscles lisses eux-mêmes n'en sont pas exempts.

La teneur en créatine des muscles squelettiques est de l'ordre de 300 à 600 mg. pour 100 g. de muscles frais. Pour une même espèce, les variations sont assez considérables d'un individu à l'autre ; pour un même individu, les variations sont importantes d'un muscle à l'autre. Au contraire, deux muscles homologues d'un même animal ou deux fragments d'un même muscle ont des teneurs en créatine suffisamment semblables pour qu'il soit possible de se servir de l'un des muscles ou de l'un des fragments comme de témoin lorsqu'on fait varier expérimentalement la teneur en créatine du muscle homologue ou de l'autre fragment. EGGLETON et EGGLETON [3] montrent notamment que la teneur en phosphagène de différentes régions d'un même muscle ne dépend pas de la plus ou moins grande proximité du nerf.

Les muscles du squelette comprennent des muscles pâles, à

contraction rapide et des muscles rouges à contraction plus lente. Les premiers sont plus riches en créatine que les seconds. Dans les muscles pâles la quantité de créatine combinée normalement à l'acide phosphorique (phosphagène) est de l'ordre de 25 à 30 % tandis que dans les muscles rouges, cette proportion est plus faible. Le muscle cardiaque est moins riche encore en créatine libre et combinée. Chez l'homme, il y a, à poids égal, 3 fois plus de créatine dans le ventricule que dans l'oreillette. Les $\frac{3}{4}$ de la créatine cardiaque sont à l'état d'acide créatine-phosphorique (VOLLMER). La présence de créatine dans les muscles lisses après avoir été longtemps contestée est actuellement hors de doute ; une partie de la créatine y est libre et une partie à l'état de phosphagène.

Parmi les muscles lisses, ceux de l'estomac sont spécialement riches en phosphagène, tandis que ce corps n'existe qu'à l'état de traces dans les muscles lisses de l'œsophage et de la vessie (ZANGHI).

DULIÈRE [4] a étudié la répartition de la créatine dans l'utérus de la souris blanche. L'utérus vide contient 60 mg. de créatine pour 100 g. de tissu ; à l'état gravide, cette teneur augmente, sans doute en raison du travail à fournir, jusqu'à atteindre 100 mg. DULIÈRE a dosé parallèlement le phosphore organique de l'utérus et montré que le nombre des molécules d'acide phosphorique était sensiblement égal à celui des molécules de créatine. Cette remarque porterait à croire que la créatine se trouve à l'état de phosphagène dans le muscle utérin, mais SIRACUSA n'a pu isoler ce composé qu'à l'état de traces aussi bien dans l'utérus vierge que dans l'utérus gravide ou après l'accouchement.

BODANSKY [2] a dosé par deux méthodes différentes la créatine dans les muscles de trois hommes frappés de mort subite. Voici les valeurs moyennes des résultats qu'il fournit (en mg. de créatine pour 100 g. de muscles frais).

Myocarde.....	240	Scalènes	410
Intercostaux	260 à 410	Deltοide	420
Diaphragme	330	Couturier	440
Temporal	360	Grand pectoral	460
Solaire	410	Psoas	480

Une partie de la créatine se trouve-t-elle à l'état de créatinine dans le muscle vivant ? A cette question les réponses sont contradictoires. Bien des auteurs qui disent avoir trouvé de la créatinine dans le muscle frais ne se sont pas mis à l'abri, dans leurs recherches

de toutes les influences qui conditionnent la déshydratation de la créatine. Récemment, SMORODINZEW et ADOWA affirment que la créatinine qu'ils ont isolée du muscle frais s'y trouvait préformée.

Nous étudierons dans un chapitre ultérieur, les variations de la teneur du muscle en créatine et en phosphagène sous l'influence d'agents physiologiques, pathologiques ou expérimentaux.

Système nerveux.

On a isolé des nerfs de petites quantités de créatine et de phosphagène auxquelles on attribue un rôle physiologique. Mais c'est surtout dans le cerveau qu'il a été aisé de reconnaître la présence de créatine puisque le poids de cet organe permet de mettre en œuvre des prises d'essai assez considérables. La créatine a été dosée chez quelques animaux dans le cerveau total, le cervelet, la substance grise et la substance blanche considérées isolément ; les teneurs trouvées varient de 60 à 120 mg. de créatine pour 100 g. de tissu frais. De la créatine aurait même pu être décelée dans le lobe postérieur de l'hypophyse (DUDLEY). Les travaux récents montrent que le cerveau est plus riche en créatine qu'il n'avait semblé jusqu'alors. CHANUTIN [2] indique pour le cerveau de rat une teneur de 0,13 % et LJUBARSKAJA trouve chez le pigeon un taux de 0,30 %. MATSUMATO établit que, chez le lapin, une partie de la créatine se trouve à l'état de phosphagène et que ce composé serait plus abondant dans la substance blanche que dans la substance grise.

Foie.

La teneur du foie en créatine est faible, 10 à 40 mg. pour 100 g. de foie frais. Chez le chien, HOUGET [1] trouve des teneurs de l'ordre de 7,5 à 13 mg. p. 100 g. Il n'y a dans le foie que des traces de phosphagène. Le fait qu'après injection ou ingestion de créatine en quantité abondante, celle-ci s'accumule transitoirement dans le foie, montre que malgré sa faible teneur en créatine, cet organe est susceptible de jouer un rôle dans le métabolisme créatinique.

Autres organes.

Il a été trouvé des quantités variables mais faibles de créatine, voire de créatinine, dans le rein, la rate, le poumon, l'ovaire, le pan-

créas, la *glande thyroïde*, le *thymus*... Les *testicules* sont particulièrement riches en créatine ; ce fait n'a pas encore reçu d'interprétation physiologique. D'après CHANUTIN [2], les testicules de rat contiennent en moyenne le chiffre élevé de 280 mg. de créatine p. 100 g. de tissu frais, dont une partie serait combinée à l'acide phosphorique. La *glande sous-maxillaire* a été étudiée récemment par LAZZARI et SCOZ au point de vue de sa teneur en phosphagène. Ces auteurs trouvent 80 mg. de phosphagène dans 100 g. de glande fraîche, au repos. L'excrétion salivaire commandée par excitation de la corde du tympan ou par injection de pilocarpine diminue beaucoup la teneur en phosphagène qui peut même tomber à zéro. Ce fait est interprété en faveur d'un rôle physiologique du phosphagène dans la sous-maxillaire bien que la salive contienne de la créatinine et que l'excrétion de salive soit accompagnée d'une diminution de tous les composés phosphorés présents dans la glande.

Tissus tumoraux. — Dans les carcinomes humains et dans ceux du rat et de la souris, BOYLAND trouve en moyenne 30 à 60 mg. % de créatine p. 100 g. de tissu frais, cette teneur étant d'ailleurs abaissée dans les régions nécrotiques. Une partie appréciable de la créatine est combinée à l'état de phosphagène. FRANKS avait déjà isolé des traces de phosphagène dans les tissus tumoraux alors que EDLBACHER et KUTSCHER en avaient nié l'existence.

Sang.

Le sang déféqué contient des corps susceptibles, dans certaines conditions de répondre aux réactions d'identité des corps créatiniques. Ce fait a longtemps été jugé suffisant pour permettre d'affirmer la présence normale de créatinine préformée et de créatine dans le sang, bien que ces corps n'en aient pas été isolés. HUNTER et CAMPBELL montrent en 1917 que la vitesse de la réaction de JAFFÉ et son intensité sont les mêmes dans le sang et dans une solution de créatinine, mais à la même date, GREENWALD et MAC GUIRE mettent en doute la présence de créatinine dans le sang. BEHRE et BENEDICT, en 1922, établissent que, contrairement à ce qui se passe en solution pure, la créatinine sanguine n'est pas adsorbable sur kaolin en milieu acide et que d'autre part, elle n'est pas altérée par chauffage en milieu alcalin. BEHRE et BENEDICT en

concluent que le sang ne contient pas de créatinine libre, mais un « chromogène » susceptible de donner la réaction de JAFFÉ. Quelques années plus tard, en 1927-1928, GAEBLER et KELTCH, parviennent à isoler de la créatinine à partir du sang, mais ils n'en peuvent retirer que la moitié de la quantité estimée par la réaction de JAFFÉ. L'isolement de la créatinine a pu être réalisé par adsorption de ce corps sur un précipité de picrophosphotungstate de K ou sur du réactif de Lloyd, l'élution se faisant respectivement par l'alcool-éther ou par la magnésie. Pourtant cet isolement n'a pu être réalisé sur un sang normal mais seulement sur des sangs de néphritiques qui sont très riches en créatinine ou sur du sang d'animaux dont les uretères avaient été liés. En 1930, GAEBLER [3], reprenant l'étude de l'adsorption de la créatinine sur le kaolin, établit que la technique suivie dans les travaux antérieurs, si prudente qu'elle ait été, transformait le chromogène en créatinine. En opérant dans des conditions satisfaisantes, GAEBLER montre que le sang normal ne contient pas de créatinine en quantité appréciable. Le « chromogène » serait sans doute transformé en créatinine par le rein, mais la démonstration de ce fait exigerait des dosages comparatifs dans l'artère et la veine rénales.

SHANNON, JOLLIFFE et SMITH, s'inspirant des travaux de GAEBLER distinguent dans le sang : 1° la créatinine ou quelque dérivé voisin adsorbable sur le réactif de Lloyd ; 2° une ou plusieurs substances « chromogéniques » non adsorbables sur le réactif de Lloyd ; 3° une ou plusieurs substances adsorbables sur réactif de Lloyd et donnant de la créatinine par élution.

La différence des propriétés entre la créatinine et les chromogènes ne peut être expliquée par un simple passage à l'état colloïdal, car ces corps existent dans le sang sous forme entièrement ultrafiltrable. ACHARD, Jeanne LÉVY et POTOP ont, en effet, trouvé dans leurs ultrafiltrats un chiffre de créatinine égal à celui du plasma ou du sérum. Par ailleurs, HOUGET [1] montre que dans le sang normal, il n'existe que des traces de phosphagène.

La plupart des biologistes et des cliniciens qui se préoccupent de la créatininémie n'ont pas tenu compte des hésitations des chimistes ou des négations de GAEBLER et continuent à doser la créatinine par les méthodes classiques, sans s'inquiéter si ce corps est préformé ou s'il est un artefact. Lorsqu'il n'est pas donné de spécification, la créatine et la créatinine sanguines sont déterminées

par les méthodes rapportées au chapitre Dosage et s'entendent de l'ensemble chromogène + créatinine.

Pour WIDAL et LAUDAT, chez l'individu sain, la créatininémie est une constante. L'azote créatininique est égal à 6 % de l'azote total non protéidique du sérum. Cette opinion est trop absolue ; elle donne toutefois l'ordre de grandeur de la créatininémie normale :

11 à 28 cg. de créatinine par litre de sang total ;

7 à 20 cg. de créatinine par litre de plasma ou de sérum.

La valeur moyenne de la créatininémie varie sensiblement suivant les auteurs ; ce fait est sans doute attribuable à la diversité des techniques employées et à l'absence d'un contrôle rigoureux des résultats.

Pour la créatinémie, bien des chiffres des auteurs anciens sont entachés d'erreur par excès : la réaction de JAFFÉ était pratiquée sur le résidu de la défécation picrique passé à l'autoclave ; or la chaleur modifie la couleur de l'acide picrique et suffit à donner au picrate alcalin une coloration rouge, même en l'absence de créatinine. Les auteurs récents donnent pour la créatinémie normale des valeurs de :

20 à 60 cg. de créatine par litre de sang total ;

10 à 40 cg. de créatine par litre de plasma ou de sérum.

La créatine et la créatinine ne varient pas systématiquement suivant le sexe et l'âge et même chez le nourrisson, on trouve des chiffres s'écartant peu de ceux observés chez l'adulte (LESNÉ, HAZARD et LANGLE). Le sang foetal a même richesse en corps créatiniques que le sang maternel et ces teneurs sont normales.

FOLIN et SVEDBERG montrent que la créatinine est répartie à peu près également entre le plasma et le liquide globulaire des hématies en employant le nouveau mode de défécation de FOLIN qui permet d'opérer sur du sang non laqué. Voici les résultats d'une expérience type :

11,1 mg. de créatinine par litre de sang non laqué ;

12,2 mg. de créatinine par litre de plasma.

Les globules contiennent environ 80 % de liquide globulaire et le volume globulaire était de 42 %. La teneur du liquide globulaire en créatinine est donc
$$\frac{(11,1 - 0,58 \times 12,2) 100}{0,42 \times 80} = 11,9$$
 chiffre identique, aux erreurs d'expérience près, au chiffre de la créatinine

plasmatique. Au contraire, la teneur en corps créatiniques du sang total, laqué, est plutôt supérieure à la teneur du plasma, par suite de la mise en liberté par le laquage de chromogènes supplémentaires.

Liquide céphalo-rachidien.

La teneur du liquide céphalo-rachidien en corps créatiniques est à peu près égale aux 60 à 80 % de celle du sang. BOUKOVALA montre que la loi de DERRIEN est applicable à la créatinine : le rapport des teneurs du liquide céphalo-rachidien et du sang en une substance déterminée est inversement proportionnel au poids moléculaire de cette substance ; ce rapport est de 1,2 pour ClNa, de 0,5 pour le glucose ; le calcul donne 0,7 pour la créatinine. L'enrichissement du sang en créatinine au cours des néphrites est accompagné d'un enrichissement parallèle du liquide céphalo-rachidien (GAVRILA).

Liquide d'ascite. Liquide amniotique.

Leur teneur en créatinine est la même que celle du sang.

Lait.

Sa teneur en créatine et en créatinine est voisine de celle du sang.

Suc gastrique.

Chez l'homme adulte, SIMICI et coll., trouvent à jeun ou après repas d'épreuve, des teneurs en créatinine variant de 5 à 25 mg. p. litre. Chez les enfants, DE TONI et MARCIALIS indiquent comme valeurs moyennes :

Créatinine.....	7 à 31 mg. p. litre
Créatinine totale.....	35 à 100 mg. p. litre
Créatine.....	30 à 100 mg. p. litre

L'injection d'histamine ne modifie pas ces teneurs. IDE et HONGO montrent que, chez le chien, muni d'un petit estomac de PAVLOV, l'administration de créatinine *per os*, n'amène pas de modification immédiate de la teneur du suc gastrique en corps créatiniques. Au contraire, l'ingestion de viande produit une augmentation de la richesse du suc en créatine et en créatinine. Les auteurs proposent

à ce phénomène l'explication suivante : la viande contiendrait un précurseur des corps créatiniques (qui ne serait pas la créatine puisque son injection est sans action), précurseur qui serait décomposé par les glandes gastriques et éliminé par le suc gastrique.

Urine.

Pour un sujet déterminé, la créatininurie est relativement constante. La créatinurie, fréquente ou normale dans diverses espèces animales, est rare chez les Mammifères. Pourtant l'excrétion urinaire de la créatine est normale chez l'enfant et chez la femme pendant la grossesse et la lactation. Ces questions seront étudiées en détail à propos du métabolisme de la créatine et de la créatinine.

Sueur.

La sueur, prélevée après sudation à l'étuve ou après injection de pilocarpine a une richesse de 6 à 50 mg. de créatinine par litre. Elle contient parfois de petites quantités de créatine sans que la coexistence de la créatinurie ait été recherchée (SCHUMANN [2] ; MOSHER).

CHAPITRE II

LA CRÉATINE ET LE MUSCLE

Généralités.

On sait depuis quelques années que la créatine n'est pas un constituant inerte du muscle, mais, au contraire, qu'elle est en partie unie à l'acide phosphorique pour former l'acide créatine-phosphorique ou phosphagène ; le phosphagène joue un rôle essentiel dans la contraction musculaire.

L'étude du phosphagène doit assurément prendre place dans cet ouvrage, car il s'agit là d'un composé direct de la créatine responsable probablement de l'activité physiologique de ce corps. Pourtant la question du phosphagène, vieille seulement de 7 ans, comporte déjà une telle abondance de travaux, elle est si intimement liée à l'ensemble de la biochimie du muscle qu'il nous paraît impossible de la traiter ici dans son entier. Au surplus, plusieurs livres ou articles ont paru récemment sur la biochimie du muscle où l'étude du phosphagène est faite dans son cadre : monographie de MEYERHOF et la traduction qu'en a faite GENEVOIS ; revues de MILROY, de A. HILL [2] de PARNAS, article de GENEVOIS, revue critique de CAHN et HOUGET [1]. Toutes ces publications sont suivies d'une bibliographie particulièrement riche, ce qui nous permet de réduire la nôtre aux articles que nous citerons dans le texte.

Nous ferons une étude succincte des propriétés chimiques du phosphagène, puis nous rappellerons rapidement les faits les mieux acquis concernant la chimie de la contraction musculaire pour nous étendre davantage sur la répartition de la créatine et du phosphagène dans le muscle et étudier les modifications expérimentales ou pathologiques de cette répartition.

Propriétés de l'acide créatine-phosphorique (Phosphagène).

En 1927, P. et G. P. EGGLETON [1 et 2], étudiant le phosphore du muscle, montrent qu'une partie des phosphates y existe sous forme d'une combinaison labile, instable en milieu acide, qu'ils nomment « phosphagène ». Peu de semaines après, FISKE et SUBBAROW [1] isolent du muscle une combinaison définie formée par l'union, molécule à molécule, de la créatine à l'acide phosphorique. L'acide créatine-phosphorique de FISKE et SUBBAROW est identique au phosphagène des EGGLETON. Mais depuis lors, le terme de phosphagène s'est étendue à l'acide arginine-phosphorique isolé chez les Invertébrés et même à la combinaison de l'acide phosphorique avec une base non encore déterminée qui se trouverait chez certains Mollusques.

FISKE et SUBBAROW [2] ont isolé l'acide créatine-phosphorique sous forme de sels de Ba et Ca, mais le dosage de ce corps se fait actuellement de la façon plus rapide suivante : le muscle est refroidi à 0° sitôt après prélèvement (de manière à éviter l'hydrolyse du phosphagène) et traité immédiatement par l'acide trichloracétique glacé ; une portion de la liqueur trichloracétique après hydrolyse en présence de molybdate, sert au dosage de l'acide phosphorique par le procédé colorimétrique de FISKE et SUBBAROW par exemple ; dans ces conditions, les phosphates minéraux et l'acide phosphorique du phosphagène sont seuls titrés. L'autre portion de la liqueur trichloracétique est traitée par du citrate de magnésium ammoniacal, les phosphates minéraux précipitent seuls, le précipité est dissous dans de l'acide sulfurique additionné de molybdate et les phosphates sont dosés colorimétriquement. La différence entre les chiffres fournis par les deux dosages donne la quantité d'acide phosphorique combinée à l'état de phosphagène. Le phosphagène s'hydrolysant dans les conditions où se fait le dosage de la créatine, la détermination de cette dernière substance ne peut se pratiquer directement. Aussi, se contente-t-on généralement d'effectuer le dosage du phosphore combiné sous forme de phosphagène. Le dosage de la créatine totale du muscle peut se faire suivant des modes opératoires qui varient selon les auteurs ; ils se ramènent à l'un des dosages colorimétriques types (WALPOLE ou FOLIN). Pour

extraire la créatine, ROSE, HELMER et CHANUTIN autoclavent le muscle pendant 45 minutes avec SO_4H^2 , 2 *n* et défèquent le liquide acide par le tungstate de sodium. Le filtrat est additionné de soude et d'acide picrique et comparé au colorimètre à une solution étalon. Le pourcentage de la créatine à l'état de phosphagène par rapport à la créatine totale du muscle constitue une donnée intéressante que l'on peut déterminer connaissant la créatine totale et calculant la quantité de créatine qui correspond à l'acide phosphorique combiné à l'état de phosphagène. Dans les muscles pâles du squelette des Mammifères, il y a, à l'état de phosphagène, environ 30 % de la créatine et 80 % du phosphore titrable après hydrolyse au molybdate. Il existe également du phosphagène dans le muscle cardiaque et dans les muscles lisses. Chez la grenouille, d'après DULIÈRE [2], la créatine totale et le phosphate directement titrable (phosphate minéral + phosphate du phosphagène) existent généralement en quantités équimoléculaires, la créatine libre et le phosphate faiblement combiné existant toujours en quantités équimoléculaires. Ces résultats sont partiellement controuvés par OCHOA, GRANDE et PEREIRA. D'après ces auteurs, il existe plus de créatine combinée que de phosphate du phosphagène, ce qui laisse à penser que dans le muscle, la créatine peut aussi se trouver combinée sous une forme autre que le phosphagène.

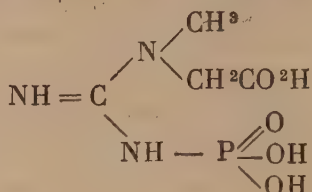
Le phosphagène est une combinaison très labile, dont l'hydrolyse, particulièrement facile en milieu acide, est aisément réversible :



Un simple traumatisme suffit à hydrolyser le phosphagène mais le froid ou même une légère alcalinisation préviennent l'hydrolyse. Pourtant KREPS a établi qu'en congelant le muscle, le phosphagène subit une certaine décomposition dont la vitesse est maxima à -20° et s'annule au delà de -10° . FERDMANN [1] triture le muscle avec du sable et une solution de borate de sodium à pH 9,15 pour extraire le phosphagène sans l'hydrolyser. La plupart des auteurs préfèrent l'extraction par l'acide trichloracétique glacé.

L'examen de la courbe d'électro-titration du phosphagène (variations du pH résultant de l'addition ménagée d'acide ou de base titrés) d'une part, l'examen de la courbe d'hydrolyse (rapport du nombre de molécules dissociés aux molécules non dissociées sui-

vant le pH) d'autre part, montrent que l'acide phosphorique est lié au groupement guanidine de la créatine :



La chaleur d'hydrolyse du phosphagène est considérable : 12.000 cal. g. par molécule et ce fait est fondamental dans la thermodynamique du muscle.

La courbe d'électro-titration de l'acide créatine-phosphorique n'est pas du tout superposable à celle du mélange de ses produits d'hydrolyse, créatine et acide phosphorique : entre les pH 4 et 8, il faut plus de soude pour neutraliser l'acide créatine-phosphorique que pour neutraliser ses constituants, c'est dire qu'aux pH physiologiques, l'hydrolyse du phosphagène libère des oxhydriles basiques, fait fondamental qui atténue l'action de l'acide lactique sur le pH musculaire. MACKLER, OLMSTED et SIMPSON montrent que, dans l'extrait de muscle le pH ne commence à diminuer que lorsque les 3/4 du phosphagène sont hydrolysés; à ce moment, la teneur en acide lactique est déjà de 0,25 %.

Rôle du phosphagène dans la biochimie de la contraction.

C'est l'analyse du rôle du phosphagène dans la biochimie musculaire qui a provoqué ce bouleversement profond des conceptions classiques que A. HILL a qualifié de révolution. Autrefois, la production d'acide lactique avait été considérée comme la cause de la contraction musculaire et de la fatigue. Puis on se borna à attribuer à la formation d'acide lactique le dégagement de chaleur accompagnant la contraction et EMBDEN isolant un produit du métabolisme intermédiaire, le lactacidogène, accorda à ce corps une importance capitale dans la biochimie musculaire. La « révolution » a consisté à démontrer que le phénomène essentiel de la contraction est l'hydrolyse du phosphagène et que l'acide lactique n'est pas indispensable à la contraction.

De 1920 à 1927, les physiologistes établissent successivement :

- 1° que dans les minutes qui suivent la contraction, il se dégage encore de la chaleur dans le muscle ;
- 2° que les phosphates diffusent plus rapidement hors d'un muscle fatigué que hors d'un muscle sain ;
- 3° qu'il en est de même pour la créatine.

C'est à ce moment que les EGGLETON mettent en évidence l'existence du phosphagène et son hydrolyse pendant la contraction et que NACHMANSOHN montre que l'acide créatine-phosphorique peut se reformer, se « resynthétiser » très rapidement *in vivo*, à partir de ses constituants. L'énergie nécessaire à cette resynthèse est fournie par la combustion de l'acide lactique formé à partir des aliments du muscle (glycogène et éventuellement protides et lipides).

Les réactions chimiques au cours de la contraction musculaire

La dégradation des glucides qui, autrefois, paraissait être le fait essentiel, a été étudiée d'abord à l'aide de l'hypothèse que les processus de dégradation des glucides sont analogues chez tous les êtres vivants. Les remarquables travaux de Carl NEUBERG sur la fermentation alcoolique ont été étendus à l'extrait de muscle, au muscle en tranches minces, au muscle isolé maintenu en survie, enfin au muscle *in vivo*. Comme la levure de bière, responsable de la fermentation alcoolique, le muscle possède un système fermentaire composé d'un ferment labile non dialysable et de coferments : l'acide adényl-pyrophosphorique et l'ion Mg^{++} .

Au moment de la contraction, sans doute par action de l'influx nerveux, le système fermentaire agit et son action est double, hydrolysante et glycolysante. L'hydrolyse peut porter : 1° sur le glycogène qui donne des hexoses ; 2° sur le phosphagène qui donne de l'acide phosphorique et de la créatine ; 3° sur l'acide adényl-pyrophosphorique, encore appelé acide adénosine-triphosphorique, qui se décompose en acide inosinique, acide phosphorique et ammoniacque, ou plus vraisemblablement en acide adénylique et acide phosphorique. Ces réactions d'hydrolyse sont toutes exothermiques ; leur mise en jeu correspond à l'« explosion de chaleur » qui accompagne la contraction musculaire.

La glycolyse fermentaire consiste dans la formation de combinaisons glucidiques phosphorées (phosphorylisation) et dans l'hydrolyse de ces composés en acide phosphorique et acide lactique. Les produits de phosphorylisation dans le muscle, *in vivo*, sont formés surtout par un ester hexosemonophosphorique ou ester d'EMBDEN. Des esters hexosediphosphoriques (esters de HARDEN et YOUNG, ester de LIPMANN et LOHMANN, ester de LOHMANN) et des esters hexosemonophosphoriques (ester de ROBISON et ester de NEUBERG) ont pu être isolés dans les extraits de muscle ou dans les sucs de levure.

Bien que le méthylglyoxal ait été retrouvé dans des expériences sur le muscle empoisonné, il semble d'après les derniers travaux de l'école de MEYERHOF, que ce produit intermédiaire du métabolisme des glucides ne se forme pas normalement dans la contraction. Des esters phosphoriques du glycérol et de l'acide glycérique, ainsi que l'acide pyruvique seraient les termes intermédiaires qui permettraient la production d'acide lactique à partir des esters hexosephosphoriques.

S'appuyant sur des arguments intéressants, CAHN et HOUGET [2 et 3] essaient de relier entre elles les diverses réactions qui viennent d'être énumérées, mais leur théorie, antérieure aux derniers travaux de MEYERHOF a besoin d'être révisée pour rester en accord avec les faits récemment acquis. Selon l'hypothèse originale de CAHN et HOUGET, glycogène et phosphagène seraient unis dans le muscle en un complexe (1) ce qui suppose des relations quantitatives dans les réactions qui mettent en jeu ces deux composés.

D'après LOHMANN, le phénomène initial, contemporain de la cocontraction, est l'hydrolyse de l'acide adénylpyrophosphorique. Elle est immédiatement suivie par l'hydrolyse de l'acide créatine-phosphorique. Réciproquement, la resynthèse de l'acide adénylpyrophosphorique précède celle de l'acide créatine-phosphorique. Ces resynthèses qui sont endothermiques sont rendues possibles par l'utilisation des glucides, c'est-à-dire en définitive par la com-

(1) Le terme complexe s'entend ici au sens élargi que lui a donné G. URBAIN. Il signifie que des forces de liaison (valences de coordination) s'exercent entre les molécules glycogène et phosphagène pour leur imposer une contrainte. Le complexe a des propriétés intrinsèques et ses produits de décomposition sont souvent très différents des corps qui paraissent l'avoir formé.

bustion de l'acide lactique. L'acide lactique formé pendant la glycolyse est oxydé en CO^2 et H^2O , mais tout l'acide lactique formé n'est pas brûlé ; une partie, entraînée dans le torrent circulatoire, est convertie en glycogène par le foie (CORI et CORI, [1 et 2]), pendant qu'une autre partie serait resynthétisée sur place en glycogène musculaire. C'est à cette resynthèse que MEYERHOF a donné le nom de réaction de PASTEUR.

Ainsi présentée, la biochimie musculaire comprend deux phases : l'une, anaérobie, correspond à l'hydrolyse et à la glycolyse fermentaires ; l'autre, aérobie, correspond à la combustion de l'acide lactique. Si ces deux phases peuvent être aisément séparées expérimentalement, il est certain qu'elles ne peuvent normalement exister à l'état de pureté, ce qui explique en partie pourquoi les mesures thermodynamiques n'expriment pas exactement les chaleurs mises en jeu par les réactions exothermiques mentionnées plus haut. La thermodynamique du muscle a pourtant parfaitement mis en évidence les deux phases : la première correspond à une explosion de chaleur, l'autre à un dégagement retardé qui peut se prolonger plusieurs minutes.

Contraction alactacide. — C'est grâce à la suppression de la glycolyse sans suppression de la respiration, par emploi d'acides acétiques monohalogénés (LUNDSGAARD) qu'il a été possible de séparer nettement les divers temps de la contraction. Un muscle en survie, traité par une petite quantité d'acide monoiodacétique, peut se contracter normalement, mais il ne produit pas d'acide lactique : c'est la contraction alactacide. L'énergie de la contraction est fournie par l'hydrolyse du phosphagène ; les esters hexosephosphoriques s'accumulent car leur formation reste possible mais leur hydrolyse n'est plus possible. La resynthèse du phosphagène est très ralentie, faute d'acide lactique à oxyder (nulle en anaérobiose, la resynthèse est faible en aérobiose) ; si les contractions alactacides sont suffisamment nombreuses il arrive que le muscle devienne incapable de continuer à se contracter. Lorsque de l'acide lactique est ajouté à l'acide monoiodacétique, le phosphagène peut subir la resynthèse et le muscle peut se contracter à nouveau (MAWSON).

Hydrolyse et resynthèse du phosphagène, dans le muscle. — Les recherches de MARTINO [3] montrent que la décomposition du

phosphagène doit probablement être sous la dépendance des terminaisons neuro-musculaires et non des faisceaux musculaires eux-mêmes. MARTINO établit en effet que la section du nerf ischiatique chez le crapaud ou le lapin amène, au bout d'un certain temps une chute du phosphagène, mais que cette chute est de même importance, qu'on laisse le muscle dégénérer ou qu'on le soumette régulièrement à la faradisation. Le taux du phosphagène du muscle cardiaque subit des diminutions de même ordre aussi bien par excitation du pneumogastrique que par excitation du sympathique, ce qui confirme l'hypothèse que l'hydrolyse du phosphagène est sous la dépendance des terminaisons neuromusculaires. Le fait que la distribution du phosphagène dans le muscle est indépendante de la proximité plus ou moins grande des terminaisons nerveuses (P. et G. P. EGGLETON [3]) n'est pas en contradiction avec cette hypothèse. Le taux d'hydrolyse du phosphagène varie avec les conditions des contractions. Dans le cas de contractions alactacides, la quantité d'acide créatine-phosphorique hydrolysée est proportionnelle au travail fourni ; elle ne dépend pas de la température, elle est inchangée si le muscle est curarisé. Pourtant, dans certaines conditions, l'acide créatine-phosphorique pourrait subir la resynthèse, en l'absence d'acide lactique, grâce à l'énergie libérée par l'hydrolyse de l'acide adénylpyrophosphorique (MEYERHOF et LOHMANN). Dans le cas habituel de la contraction musculaire avec resynthèse du phosphagène, la quantité de phosphagène hydrolysé ne peut plus être mesurée ; ce qui est déterminé, c'est la quantité de phosphagène présent à un moment donné, résultante de l'hydrolyse et de la resynthèse de ce corps. Cette quantité ne dépend évidemment pas du travail fourni ; elle dépend au contraire de la température et du pH. NACHMANSOHN [1 et 2] a montré que la décomposition du phosphagène est proportionnelle au taux de l'excitation.

La resynthèse du phosphagène commence avant même que la phase aérobie de la contraction soit achevée, dès que l'acide lactique apparaît. Puis cette resynthèse s'arrête, et doit attendre pour se parachever que l'acide lactique accumulé commence à s'oxyder. Il y a dans cette resynthèse en deux échelons un fait que HILL a clairement mis en évidence mais qui reste totalement inexpliqué. La resynthèse totale anaérobie du phosphagène est impossible. Mais un muscle soumis à des excitations lentes dans des conditions telles

que l'acide lactique qu'il forme soit constamment éliminé, est capable de se contracter très longtemps : la petite quantité de phosphagène qui subit la resynthèse suffit en effet à assurer la possibilité de la contraction. CLARK, EGGLETON et EGGLETON [1 à 3] montrent que le cœur peut encore se contracter quand sa teneur en phosphagène ne dépasse pas 10 mg. %.

En résumé, dans la biochimie de la contraction, l'hydrolyse du phosphagène constitue une réaction essentielle, l'une des premières dans la chronologie. La resynthèse rapide du phosphagène permet aux contractions de se succéder rapidement. Cette resynthèse résulte en grande partie de la combustion de l'acide lactique car elle ne peut se produire au cours des contractions alactacides. L'hydrolyse du phosphagène est équilibrée par sa resynthèse, c'est dire qu'elle n'est généralement pas proportionnelle au travail fourni; elle dépend par contre de la température, du pH, de l'intensité de l'excitation.

Créatine et phosphagène dans leurs rapports avec la nature et l'excitabilité des muscles.

Les inégalités de répartition de la créatine et du phosphagène dans les divers muscles ont déjà été rapportées (voir le chapitre Répartition et le début du présent chapitre). Rappelons seulement que les muscles lisses sont beaucoup moins riches en créatine que les muscles striés et que parmi ceux-ci les muscles pâles sont plus riches en créatine que les muscles rouges. Les taux de créatine combinés à l'acide phosphorique suivent une même progression : il y a comparativement plus de phosphagène dans les muscles pâles que dans les muscles rouges et plus dans ceux-ci que dans les muscles lisses.

Les variations de la créatine et du phosphagène avec le développement de l'organisme ont déjà été signalées : la créatine apparaît précocement dans la vie embryonnaire et, chez le jeune, elle s'ajuste rapidement au même taux que chez l'adulte. Le phosphagène ne se trouve chez le fœtus que dans les muscles qui ont fonctionné ou qui sont capables de fonctionner.

NACHMANSOHN [2], a étudié l'influence de la température, de la

fatigue du muscle de la curarisation, de la dégénérescence du muscle après section du nerf, sur la décomposition du phosphagène dans le muscle ; cette décomposition est proportionnelle à l'excitabilité du muscle dans les conditions de l'expérience. Les constatations de ZAGAMI appuient cette manière de voir ; cet auteur montre en effet que chez les Poissons, la teneur des muscles en phosphagène est plus élevée pour les animaux à nage rapide que pour ceux à nage lente.

Des relations entre la décomposition du phosphagène et la chronaxie du muscle ont été mises en évidence par NACHMANSON [3]. Les agents tels que le curare et plus encore, l'iodure de triméthyl-octylammonium qui augmentent la chronaxie musculaire, réduisent le taux de l'hydrolyse du phosphagène. Au contraire, la vératrine qui diminue la chronaxie du muscle, augmente l'hydrolyse du phosphagène. Les poisons tels que la strychnine, qui, malgré leur action sur la chronaxie du nerf, laissent inchangée la chronaxie du muscle n'ont aucune action sur le dédoublement du phosphagène.

Réciproquement, BORDI [1 et 2] a montré que la chronaxie augmente dans le muscle lorsque le phosphagène y subit l'hydrolyse et que la chronaxie diminue lorsque le phosphagène est resynthétisé grâce au repos ou à l'immersion dans une solution de phosphate.

Ainsi, la chronaxie et le dédoublement du phosphagène sont des grandeurs qui varient en sens inverses.

Créatine et phosphagène dans leurs rapports avec le tonus musculaire.

Par tonus, il faut entendre un état de contraction permanente dont l'intensité est variable et dont l'augmentation intense peut produire le spasme, la contracture, la rigidité. La contraction tonique diffère de la contraction clonique par l'absence de courants électriques, l'absence de fatigue, l'absence d'augmentation perceptible des phénomènes suivants : respiration, formation d'acide lactique, dégagement de chaleur. Sauf peut-être l'acétylcholine, aucun agent actuellement connu ne produit une contraction tonique pure, telle qu'elle se présente par exemple dans le muscle adducteur des valves des Lamellibranches. Pourtant, on a bien souvent invoqué les

variations de tonus à propos d'actions expérimentales ou naturelles, telles que le tétanos physiologique, les rigidités cadavérique, thermique ou chimique, la rigidité de décérébration... bien que les contractions ainsi produites s'écartent par certains caractères importants de la contraction tonique.

La nature du tonus est inconnue. Quel que soit le mécanisme qui produit la contraction tonique, il est certain que la production trop rapide ou trop abondante d'acide lactique n'en est pas la seule cause, ainsi qu'on le croyait autrefois. ZONDEK et MATAKAS ont même montré que, sous l'action de la caféine par exemple, la contracture musculaire s'établit avant même qu'il ne se forme d'acide lactique.

Le phosphagène ne semble pas, plus que l'acide lactique, jouir d'un rôle prédominant dans la production de la contracture. Sans doute, dans la plupart des cas, le phosphagène est bien totalement hydrolysé lorsque se produit la contracture mais, d'une part, l'hydrolyse totale du phosphagène existe fréquemment en l'absence de contracture et, d'autre part, l'acide monoiodacétique, à certaines concentrations, produit une contracture alors que tout le phosphagène n'est pas hydrolysé.

Les rapports entre la créatine et le tonus musculaire ont fait l'objet de débats passionnés, il y a une vingtaine d'années, à un moment où le phosphagène n'avait pas encore été découvert ni même soupçonné et où le sens du mot tonus prêtait à équivoque. Aussi ne faut-il pas trop s'étonner des contradictions nombreuses qui se trouvent dans les travaux anciens ; nous n'en dirons que quelques mots.

En 1910, PEKELHARING et VAN HOOGENHUIZE affirment que la créatine est le produit spécifique du métabolisme du tonus musculaire (c'est-à-dire de l'activité musculaire soutenue) et qu'elle n'a aucun rapport avec la contraction clonique. Cette conception se heurte au fait que les muscles dont les contractions toniques sont la fonction principale sont justement ceux dont la teneur en créatine est la plus faible.

On admettait autrefois que le tonus dépendait de l'innervation sympathique par opposition à la contraction clonique qui dépendrait du système nerveux central. Aussi dans les expériences tentées pour faire varier la teneur en créatine par modification du tonus, l'excitation du sympathique ou de ce qu'on appelait les

« centres sympathiques » a-t-elle été particulièrement employée. PEKELHARING et VAN HOOGENHUIZE prétendent que les muscles en état de tonus exagéré (action de la caféine, décérébration) contiennent plus de créatine que les muscles témoins. Dix ans plus tard, DUSSER DE BARENNE et TERVAERT montrent que la créatine musculaire n'augmente pas par des excitations toniques. SCHWARTZ et OSCHMANN reprenant, en 1925, les expériences de PEKELHARING y découvrent d'importantes causes d'erreur et montrent nettement que la créatine musculaire n'est pas sensiblement modifiée dans l'atonie et dans l'hypertonie expérimentales. D'ailleurs RIESSER [2] qui avait d'abord soutenu les théories de PEKELHARING a montré que la plupart des agents sympathicomimétiques employés n'agissaient sur le tonus que par l'intermédiaire d'une décharge d'adrénaline, les actions constatées ne se produisant plus sur les animaux surrénalectomisés. En 1928, SCHMID prouve que chez le rat surrénalectomisé, la section unilatérale du sympathique ne modifie pas la teneur en créatine des muscles de la gueule du côté innervé par rapport à celle du côté où l'innervation est intacte.

Ainsi les rapports entre le sympathique et la créatine ne semblent-ils rien moins qu'aléatoires. En est-il absolument de même des rapports de la créatine et du tonus ? Il reste possible, en effet, que le phosphagène, sinon la créatine, joue un rôle dans la contraction tonique, mais que sa resynthèse masque à chaque instant sa décomposition. Les expériences que nous allons rapporter montrent d'ailleurs que l'hypotonie créée par des sections nerveuses ou tendineuses exerce une influence sur le taux du phosphagène musculaire. MOSCHINI [1] pratique la section unilatérale du sciatique de la grenouille et compare au bout de temps variables les teneurs en phosphagène du côté normal et du côté où le nerf a été sectionné : pendant les 20 à 30 premiers jours c'est le côté paralysé qui est le plus riche en phosphagène ; cela s'explique en admettant que le muscle du côté normal travaille continuellement un peu et provoque ainsi un certain degré d'hydrolyse. A partir du 40^e jour, la dégénérescence faisant sentir ses effets, le phosphagène diminue du côté paralysé et sa teneur du côté normal l'emporte de plus en plus. La section unilatérale du tendon d'Achille laisse le muscle capable de se contracter mais sans fournir de travail autre que celui du déplacement de son propre poids : dans ces conditions, la teneur en phosphagène du côté ténotomisé est supérieure à celle du côté

normal qui travaille toujours un peu ; mais la teneur du côté ténotomisé est naturellement inférieure à celle observée après la section du sciatique à cause des contractions réflexes. Au bout de quelque temps, la ténotomie provoque de l'atrophie musculaire et la teneur en phosphagène diminue progressivement pour devenir bien inférieure à la normale. Les expériences de NAKANO confirment les résultats de MOSCHINI, sur la ténotomie. PALLADIN et SIGALOWA mettent en évidence, 48 heures après la section unilatérale du sciatique, une augmentation du phosphagène du côté où le nerf est sectionné, ce qui corrobore aussi les résultats de MOSCHINI sur la section nerveuse.

La créatine elle-même joue peut-être un rôle dans le tonus ainsi que les expériences récentes de PESOPOULOS et surtout celles de CHIANCONE et de CASTAGNA permettent de le penser. PESOPOULOS assure que la contracture engendrée par la guanidine ou par la nicotine sur le gastrocnémien de grenouille provoque une augmentation faible et transitoire de la teneur de ce muscle en créatine grâce à une synthèse *in situ* ; les détails expérimentaux et analytiques sont donnés trop sommairement pour qu'il soit possible d'assurer que l'auteur est à l'abri de toute critique. CHIANCONE montre que l'injection de créatine dans le sac lymphatique d'un crapaud produit, après excitation du nerf ischiatique, une contracture prolongée rappelant celle que donne la vératrine. CHIANCONE montre aussi que les muscles striés ou lisses (gastrocnémien, muscles de l'intestin et de l'estomac de grenouille) placés dans une solution de créatinine présentent des variations de tonus en fonction du temps et de la concentration en créatinine ; pour chaque concentration le tonus augmenterait, passerait par un maximum puis décroîtrait, ce qui prouverait qu'à des concentrations de 1 à 20 p. 1000 la créatinine exercerait d'abord une action excitante sur le tonus puis une action toxique. Cette action se faisant sentir aussi bien sur le muscle strié que sur le muscle lisse prouverait que la créatinine agit sur le sarcoplasme.

CASTAGNA arrive à des résultats du même ordre ; il montre, en effet : 1° que la créatine augmente le tonus et provoque même des contractions sur le muscle lisse ; 2° que le tonus du cœur est renforcé lorsque le liquide de Ringer dans lequel baigne cet organe est additionné de 1 p. 1000 de créatine ou mieux de créatinine. Ces effets se produisent même après action de l'atropine.

En résumé, les variations de tonus ne paraissent pas s'accompagner de variations du taux de la créatine dans le muscle ; il est toutefois possible que la contraction tonique mette en jeu, comme la contraction clonique, l'hydrolyse du phosphagène. La section nerveuse ou tendineuse provoque d'ailleurs des variations dans le taux du phosphagène musculaire. La créatine et la créatinine seraient, au moins pour le muscle isolé, susceptibles d'augmenter le tonus musculaire.

Modifications expérimentales de la teneur des muscles en créatine ou en phosphagène.

a) *Agents modifiant la teneur du muscle en créatine.* — L'ingestion de fortes quantités de créatine ou de certains amino-acides, prolongée plusieurs jours de suite produit une augmentation faible mais assez persistante de la créatine musculaire (CHANUTIN et BEARD ; BEARD et BARNES). Le jeûne produit également une augmentation de la créatine dans les muscles, mais lorsque le jeûne se prolonge, la synthèse de la créatine diminue pendant que son excrétion urinaire persiste de sorte que la créatine musculaire s'abaisse ; néanmoins, au moment où se produit la mort, le taux de la créatine musculaire est encore notablement supérieur au taux de la créatine déterminé sur le même animal avant le jeûne (PALLADIN et EPELBAUM [3]). Ces résultats diffèrent de ceux trouvés par HOWE, MATTIL et HAWK sur le chien ; d'après ces auteurs, au bout de 7 jours de jeûne, la créatine musculaire est diminuée parfois des 2/3 de sa valeur normale. Alors que sous l'influence immédiate du travail, la créatinine totale du muscle présente des variations irrégulières (HOUGET [2]), sous l'influence de l'entraînement, la teneur du muscle en créatine est toujours accrue. PALLADIN et FERDMANN excitent quotidiennement le biceps crural d'un lapin et constatent que ce muscle s'enrichit en créatine par rapport au biceps du côté opposé.

Ce serait sans doute à une action stimulante analogue à celle qu'exerce l'entraînement qu'il faudrait attribuer l'augmentation de créatine souvent signalée après action de la caféine ou de la tétrahydro β naphthylamine (cette augmentation signalée par PALLADIN, KUDREJZAWA et SSAWRON n'a pas été retrouvée par MA-

SAYAMA et RIESSER). L'hyperthermie provoquée diminue la créatinine mais augmente considérablement la créatine du muscle (CAHN). L'adrénaline augmente la créatine du muscle (RIESSER [1], AKATSUKA [2]). L'extrait thyroïdien administré au rat pendant un certain temps augmente aussi la créatine musculaire (ABELIN et SPICHTIN). L'empoisonnement par le phosphore produit un résultat analogue. Au contraire, une diminution de la créatine musculaire a été observée par action de l'ergotoxine (AKATSUKA [2]) et par action des acides cholalique ou désoxycholique (IKOMA).

L'influence des variations de température sur la teneur du muscle en créatine a été étudiée *in vitro* et *in vivo*. AKATSUKA [1] refroidit des muscles isolés du rat jusqu'à -20° et ne constate que de faibles variations dans leur teneur en créatine ; si le muscle a été préalablement curarisé, les pertes en créatine peuvent atteindre 20 %. L'adrénaline augmente la créatine musculaire même à la température de -20° , mais elle est sans action sur le muscle curarisé. Les expériences *in vivo* sont dues à SCAFFIDI, PICARDI et TARSITANO. Ces expérimentateurs font des applications brûlantes ou glacées sur certains groupes musculaires d'un lapin ; ils constatent que les muscles intéressés subissent un abaissement de 15 à 30 % de leur teneur en créatine par rapport aux muscles témoins.

Les myopathies qui s'accompagnent de dégénérescence musculaire diminuent la créatine du muscle. ROSENOW trouve une quantité de créatine extrêmement faible dans les muscles prélevés à l'autopsie d'un sujet atteint de dermatomyosite. BODANSKY, SCHWAB et BRINDLEY ont établi, dans un cas de myosite fibreuse que les muscles étaient d'autant plus pauvres en créatine qu'ils étaient plus enflammés. GOETTSCH et BROWN, par emploi de régimes appropriés ont pu réaliser chez le lapin une dystrophie musculaire expérimentale ; ils ont établi que la créatine des muscles diminuait seule, celle du cerveau par exemple restant normale ; la perte est d'autant plus élevée que les muscles sont plus riches en créatine, les muscles pâles s'appauvrissant proportionnellement plus que les muscles rouges.

b) *Agents augmentant le phosphagène musculaire.* — L'accroissement de la quantité absolue de phosphagène du muscle au repos peut-être tenté en se basant sur la loi d'action de masse, soit par augmentation de la quantité de créatine totale du muscle, soit par

augmentation de la quantité des phosphates minéraux. Les agents du premier groupe sont parmi ceux que nous venons de signaler au paragraphe précédent : entraînement quotidien, action de la tétrahydro β naphtylamine, du phosphore, de l'adrénaline. D'après ASHER, l'augmentation du phosphagène musculaire après excitation du sympathique serait due à une décharge d'adrénaline *in situ*. La polynévrite aiguë produit une augmentation du phosphagène musculaire (PALLADIN et EPELBAUM [2]) ; cette maladie s'accompagnant d'une augmentation de l'activité musculaire, le mécanisme de son action sur le phosphagène est à rapprocher de celui par lequel agit l'entraînement.

Le phosphagène musculaire peut aussi augmenter par accroissement de la quantité de créatine combinée, la créatine totale restant inchangée, ce que l'on peut réaliser par une augmentation des phosphates minéraux. *In vitro*, NACHMANSOHN [1], MEYERHOF et NACHMANSOHN montrent que dans un muscle plongé dans une solution de Ringer phosphatée, le pourcentage de créatine combinée peut atteindre 95 % ; l'addition de créatine au liquide de Ringer n'augmente d'ailleurs plus cette quantité. Le résultat de cette expérience de NACHMANSOHN explique sans doute le fait, mis en évidence par NOTHAAS, que du phosphate, pris par voie buccale, permet à l'homme de fournir un effort musculaire plus considérable, la fatigue arrivant moins vite. Par contre, la créatine, *per os*, n'a aucune influence sur la fatigabilité des sujets. IMRIE et JENKINSON ont établi récemment que les injections de parathormone faites chez le chat provoquaient une augmentation du phosphagène musculaire ; il n'est pas impossible que l'action de la parathormone soit due aux variations qu'elle provoque dans le métabolisme du calcium et dans celui du phosphore qui lui est si intimement lié dans l'organisme (1).

c) *Agents diminuant la quantité de phosphagène musculaire.* — Au cours de la contraction, le phosphagène musculaire diminue, mais se resynthétise rapidement. Immédiatement après une longue série de contractions, HOUGET [2] constate chez le chien vivant que le phosphagène est très diminué. En provoquant un tétanos localisé chez le lapin par injection de toxine tétanique dans le creux poplité

(1) Cette question est étudiée actuellement par M^{me} I. ПОТОП.

d'un des membres, DAVENPORT et RANSON, montrent que la teneur en phosphagène de la patte tétanisée est inférieure à celle de la patte symétrique restée normale.

La dégénérescence musculaire (myopathies, section nerveuse ou tendineuse), provoque également un abaissement de la teneur en phosphagène. La diminution du taux du phosphagène est souvent corrélative d'un appauvrissement du muscle en glycogène et les quantités de glycogène et de phosphagène restantes sont dans un rapport constant (ce qui est un précieux argument pour la théorie selon laquelle le phosphagène est lié au glycogène dans le muscle sous forme d'un complexe) (MASAYAMA, BRENTANO et RIESSER; MASAYAMA et RIESSER).

Dans la fièvre provoquée par les hyperthermiques, CAHN, sur le chien, MORAES et CASIER [1 et 2] sur le pigeon, ont établi que la teneur des muscles en phosphagène est très abaissée, en valeur absolue et également par comparaison avec un fragment de muscle prélevé comme témoin au début de l'expérience. *In vitro*, l'adrénaline produit une chute du phosphagène musculaire (FEINSCHMIDT et FERDMANN). Un effet analogue est obtenu, *in vivo*, par des injections intraveineuses d'acide lactique ou de ClK (FISKE et SUBBAROW [2]). La thyroxine donnée au lapin à dose toxique diminue considérablement la teneur du cœur en phosphagène (FIESCHI et GAVAZZENI). Le phosphagène du muscle diminue au cours du jeûne (SOLARINO [1]), et au cours de l'asphyxie réalisée, *in vitro*, par l'azote ou par le bleu de méthylène (GÉRARD et TUPIKOV, [1 et 2]). Certaines maladies par carence affectant le muscle ou le métabolisme général provoquent également une diminution du phosphagène : scorbut, polynévrite chronique (PALLADIN et EPELBAUM [2]) alimentation exclusive au riz poli (SOLARINO [1]). La parathyroïdectomie abaisse le phosphagène musculaire du chat et ralentit la vitesse de la resynthèse (IMRIE et JENKINSON). L'hypophysectomie produit le même résultat chez le crapaud et l'injection d'hormone ramène le phosphagène à sa valeur normale (MARENZI). La surrénalectomie provoque une importante chute du phosphagène du muscle, de 40 à 90 % (OCHOA et GRANDE, LANG) mais l'injection d'eucortone associée à de la créatine et à du phosphate est impuissante à ramener le phosphagène à un niveau plus élevé (MOSCHINI [4]).

d) *Agents sans influence sur le phosphagène du muscle.* — L'injection intra-veineuse de créatine ne modifie pas le phosphagène musculaire (FISKE et SUBBAROW [2]). L'injection sous-cutanée de créatine, d'inositol, de glucose, de phosphate ou du mélange de ces corps faite à la grenouille ne modifie pas la teneur des muscles de celle-ci en phosphagène (MOSCHINI [3]). L'addition de créatine à du liquide de Ringer phosphaté, dans lequel baigne un muscle isolé, ne provoque pas de nouvelle augmentation de la teneur de ce muscle en phosphagène.

SOLARINO [2] a montré que le phosphagène du muscle ne variait pas de façon sensible lorsqu'un animal — le chien à jeûn — était placé pendant 10 à 15 minutes dans un bain dont la température était de 5 à 8°. Le fait que le phosphagène reste à peu près inchangé, bien que le bain froid augmente sûrement le métabolisme musculaire de l'animal, prouverait donc que cet élément subit une resynthèse active pendant le temps relativement court que dure l'expérience. Un fait de même nature rapporté par GEMMIL et RIBERIO confirme notre manière de voir. Après un effort intense mais bref, la créatine et le phosphore minéral du sang sont inchangés, ce qui d'après ces auteurs signifie que le phosphagène décomposé au cours de l'effort a été très rapidement resynthétisé en totalité.

En résumé, les principaux agents modifiant la teneur du muscle en créatine ou en phosphagène, sont :

le travail forcé qui diminue le phosphagène et fait subir à la créatine des variations non systématiques ;

l'hyperthermie qui diminue le phosphagène et augmente la créatine ;

l'entraînement régulier qui augmente le phosphagène et la créatine ;

le jeûne qui augmente la créatine et diminue le phosphagène.

CHAPITRE III

LA CRÉATINE ET LE NERF

Bien que l'étude de la biochimie du nerf ait été très poussée ces dernières années, les connaissances que nous possédons actuellement sont beaucoup plus rudimentaires que celles acquises dans le domaine de la biochimie du muscle ; cela est compréhensible car les difficultés d'une telle étude sont considérables. L'étude thermodynamique du nerf est actuellement entreprise par HILL. L'étude biochimique proprement dite a fait l'objet, en 1932 d'une excellente revue (GERARD).

La présence de créatine en quantité notable dans le cerveau a fait présager de son existence dans les nerfs (Voir le chapitre Répartition). GERARD et TUPIKOW [1 et 2] ont montré que la créatine se trouvait dans les nerfs sous trois formes : créatine libre, créatine à l'état de phosphagène, créatine non solubilisable dans l'acide trichloracétique (donc vraisemblablement créatine liée à un protéide de poids moléculaire élevé). Cette dernière forme correspondrait chez la grenouille au 1/5 de la créatine totale, les 2 autres formes en représentant chacune 2/5. Les teneurs en créatine totale du nerf sciatique de divers animaux ont été déterminées par GÉRARD et TUPIKOW :

Grenouille.....	0,16 mg. p. 100 g. de tissu frais
Chien.....	0,14 mg. p. 100 g. de tissu frais
Poulet	0,11 mg. p. 100 g. de tissu frais

La teneur en créatine du nerf est donc d'environ 1/3 de celle du muscle. Il faut pourtant remarquer que dans une fibre nerveuse, les cylindraxes n'occupent que la moitié ou le tiers du volume total de la fibre ; il est donc probable que la teneur des cylindraxes en créatine est du même ordre que celle du muscle.

D'après GÉRARD, on peut admettre que dans le nerf au repos,

comme dans le muscle, il y a hydrolyse du phosphagène et resynthèse de ce corps, grâce à la décomposition de l'acide adénylpyrophosphorique, à la glycolyse et à l'oxydation. Mais, alors que le métabolisme d'activité du muscle n'est que l'exagération de son métabolisme de repos, le métabolisme d'activité du nerf est essentiellement différent puisqu'il ne semble pas faire intervenir la dégradation des glucides. Pendant l'activité, le phosphagène se décompose, la créatine libre et les phosphates minéraux augmentent de quantités équivalentes. L'hydrolyse du phosphagène est réversible même au cours d'excitations prolongées ; par tétanisation continue pendant plusieurs heures, une faible quantité de phosphagène seulement est hydrolysée. La vitesse du dédoublement est d'abord assez considérable, mais elle diminue rapidement pour égaler celle de la resynthèse : il y a donc un équilibre. Le repos dans l'oxygène permet la resynthèse du phosphagène. La vitesse et le taux de dédoublement du phosphagène peuvent être modifiés sous diverses influences. Le gaz carbonique et l'asphyxie provoquent la destruction rapide du phosphagène ; l'acide monoiodacétique produit le même effet. L'augmentation de la glycolyse ne modifie pas l'hydrolyse du phosphagène ; le bleu de méthylène est également sans action. Les poisons qui inhibent la respiration (CO, cyanures, SH²) augmentent la vitesse de destruction du phosphagène.

Les modifications de la créatine ou du phosphagène des tissus nerveux dans les conditions pathologiques n'ont pas été fréquemment étudiées. PALLADIN et SSAWRON [2] ont montré que dans le scorbut, la teneur du cerveau en créatine restait inchangée, bien que la créatine musculaire fût très influencée. Au contraire, la polynévrite à forme spasmodique ou paralytique, qui conduit à des troubles nerveux, modifie les proportions de créatine par rapport à l'azote total du cerveau ; l'administration de vitamine B rétablit la valeur normale de ce rapport, avant même que les effets curatifs ne se fassent sentir (LJUBARSKAJA).

CHAPITRE IV

MÉTABOLISMES DE LA CRÉATINE ET DE LA CRÉATININE

Généralités.

Malgré la grande parenté chimique qui unit la créatinine à la créatine, les métabolismes de ces deux corps sont dans une large mesure indépendants. Alors que les aliments n'apportent à l'individu qu'une quantité très faible de créatinine préformée, celle-ci est excrétée dans l'urine en quantités assez considérables, tandis que la créatine, que les aliments fournissent en quantités assez abondantes, n'est pas excrétée normalement par l'adulte bien portant. La créatininurie a une valeur relativement constante pour un individu donné et varie peu suivant les circonstances physiologiques ou pathologiques ; au contraire, la créatinurie ne se rencontre à l'état physiologique que chez l'enfant et, à certaines périodes, chez la femme mais il existe des créatinuries expérimentales ou pathologiques ; les créatinuries sont inconstantes et irrégulières. La créatinine ajoutée à l'alimentation est rapidement éliminée ; la créatine surajoutée, au contraire, est détruite, si la dose administrée n'est pas trop considérable.

Ainsi la créatinine apparaît plutôt comme un produit de déchet, la créatine plutôt comme un produit intermédiaire dans le métabolisme général. Les métabolismes de ces deux substances semblent si distincts qu'il est indispensable de les étudier séparément : il y a pourtant une certaine liaison possible entre les métabolismes de la créatine et de la créatinine car l'administration prolongée de doses fortes de créatine finit par amener une augmentation de la créatininurie. Les résultats que fournit l'étude globale du métabolisme des deux corps créatiniques nous paraissent d'une interpré-

tation difficile et il y sera rarement fait allusion. D'ailleurs si les travaux sur le métabolisme de ces deux substances sont nombreux, ils sont souvent contradictoires, ce qui tient sans doute au manque de rigueur dans l'expérimentation ou l'analyse, à l'emploi de régimes mal tolérés, à l'interprétation trop sommaire de résultats peu probants.

Métabolisme de la créatinine.

La créatinine existe dans l'urine d'un grand nombre d'animaux. Elle est excrétée par l'homme normal au taux de 1 à 2 g. par jour : c'est, après l'urée, le corps azoté le plus abondant dans l'urine. L'excrétion est couverte, pour une faible partie, par l'alimentation (origine exogène) et, pour le reste, par l'élimination de la créatinine que fournit le métabolisme intermédiaire dans l'organisme (origine endogène). Le fait que la presque totalité de la créatinine ingérée est rapidement excrétée et le fait d'une créatininurie physiologique assez constante conduisent à considérer ce corps comme un produit de déchet. La question s'est donc posée — qui n'est encore qu'imparfaitement résolue — d'établir de quels processus cataboliques la créatinine est le déchet. Pour étudier cette question, il faut considérer successivement :

- 1^o la créatinine introduite par les ingesta ;
- 2^o la répartition de la créatinine dans l'organisme et la créatininémie en particulier ;
- 3^o le mode d'excrétion de la créatinine ;
- 4^o la créatininurie et les agents capables de la faire varier.

1^o CRÉATININE INTRODUITE PAR LES INGESTA. PRÉCURSEURS.

Les aliments végétaux n'apportent pas de créatinine à l'organisme. La créatinine préformée n'existe qu'à l'état de traces dans les aliments frais. Le lait et surtout la viande acquièrent par la cuisson une teneur en créatinine non négligeable quoique faible ; il est probable — l'étude n'a pas été faite — que ces apports dépendent du mode et de la durée de la cuisson. Tous les auteurs étant d'accord pour estimer que la créatinine surajoutée à l'alimentation est rapidement excrétée, il apparaît préférable d'exclure la viande des régimes destinés à l'étude du métabolisme de la créatinine.

En outre de la créatinine préformée, les aliments peuvent-ils apporter des corps susceptibles d'augmenter la formation de créatinine dans l'organisme ? L'augmentation de la créatininurie est généralement le seul critère utilisé pour résoudre ce problème. La créatine paraissait devoir être le précurseur logique de la créatinine, pourtant il en faut administrer des doses élevées pendant un temps prolongé pour augmenter légèrement la créatininurie. Les corps riches en créatine (viande) sont aussi susceptibles d'augmenter la créatininurie (ce point n'est d'ailleurs pas admis par tous les auteurs). Des doses fortes de certains amino-acides ou d'acide urique produisent un effet analogue.

La quantité de créatinine ingérée dans l'alimentation ou celle que l'alimentation permet de former est donc très faible par rapport à la quantité excrétée. La créatinine apparaît donc surtout comme un produit du métabolisme endogène.

2^o RÉPARTITION DE LA CRÉATININE DANS L'ORGANISME : CRÉATININÉMIE.

La créatinine n'existe qu'à état de traces dans les divers organes, ainsi que cela a déjà été exposé : seul le sang contient des quantités notables de créatinine. La détermination de la créatininémie est de pratique clinique courante bien que se heurtant à une double difficulté ; imprécision des dosages cliniques ; indétermination du dosage qui englobe la créatinine préformée, les précurseurs immédiats de la créatinine et les substances chromogéniques différant de la créatinine.

La créatininémie normale est de 10 à 20 centigrammes par litre de sérum, de plasma, ou de sang total. Elle varie peu avec l'âge : LESNÉ, HAZARD et LANGLE ne trouvent pas chez le nourrisson, et chez l'enfant des chiffres très différents de ceux obtenus chez l'adulte. Les seules variations systématiques de la créatininémie enregistrées par des cliniciens sont des hypercréatininémies marquées, au cours des néphrites ou des rétentions d'urine par obstacle ; nous y reviendrons dans le chapitre réservé à la pathologie. Les lésions unilatérales des reins n'agissent pas sur la créatininémie (SAHEKI). GRZYCKI [4 et 5] signale une créatininémie augmentée avec créatininurie inchangée dans deux cas de tétanos. PIANA indique que la créatininémie est abaissée dans le béribéri.

Expérimentalement, RATHERY, DEROT et BATAILLE ont pu reproduire les hypercréatininuries des néphrites soit par néphrectomie double et ligature des uretères, soit par néphrites mercurielle, bismuthique ou diphtérique.

Les physiologistes ont également étudié les variations de la créatininémie : CAHN montre que la diminution de la créatinine du muscle qui accompagne la fièvre correspond à une augmentation de la créatininémie. Le travail musculaire aboutit à ce même résultat. HUGET [2] n'a pu mettre ce point en évidence mais KACL montre qu'après un effort musculaire, c'est d'abord la créatininémie qui augmente, puis au bout d'une heure, la créatininémie est augmentée tandis que la créatine sanguine est sensiblement revenue à son taux initial.

Pour MOCHNATSCH, qui a sûrement surestimé la précision de ses dosages, le sang des veines efférentes serait plus riche en créatinine que le sang artériel afférent à la plupart des organes, ce qui laisserait à penser que les organes sont capables de synthétiser la créatinine.

L'injection intra-veineuse de 0,2 à 0,4 g. de créatinine augmente la créatininémie, mais celle-ci revient à la normale en une heure bien que l'élimination urinaire reste augmentée pendant quelque temps ; il y aurait donc accumulation provisoire de créatinine dans les tissus, fait que des expériences peu probantes, effectuées avec du Salyrgan, viendraient confirmer (HEESCH et TSCHERNING).

En résumé, lorsque l'élimination rénale de la créatinine est rendue difficile ou impossible, la créatininémie augmente : elle augmente également lorsque le métabolisme musculaire est augmenté. Il est possible que les divers tissus soient capables de former ou d'accumuler de la créatinine mais la démonstration de ce fait par la détermination des créatininémies artérielles et veineuses est aléatoire.

3^o MÉCANISME DE L'EXCRÉTION DE LA CRÉATININE.

La rétention de créatinine qui accompagne le plus souvent les néphrites a attiré l'attention depuis quelques années sur le mécanisme de l'élimination de ce corps afin d'étudier si la détermination de la créatininémie, de la constante créatino-sécrétoire ou de toute autre grandeur mesurant le pouvoir du rein à excréter la créatinine, pouvait apporter des renseignements dans l'étude de la pathologie du rein. Dans ce chapitre, nous nous plaçons exclusive-

ment au point de vue de la physiologie de la sécrétion ; nous examinerons les conclusions pratiques qu'on en peut tirer dans la partie réservée à la pathologie.

Au sujet de l'excrétion rénale de la créatinine, deux tendances s'affrontent : la première, s'inspirant des idées d'AMBARD et de VAN SLYKE, fait de la créatinine une substance sans seuil dont l'excrétion est du même type que celle de l'urée ; la deuxième tendance s'inspire des idées de CUSHNY sur la filtration glomérulaire et la réabsorption éventuelle au niveau des tubules.

En 1923, CANTINIAUX essaie d'appliquer les lois d'AMBARD à l'excrétion de la créatinine ; il propose la formule :

$$K = \frac{Cr}{\sqrt{D} \sqrt{\frac{C}{47}}}$$

dans laquelle Cr désigne la créatinine plasmatique, D désignant le débit urinaire et C la concentration de cette substance dans l'urine. Le facteur 47 est le facteur indiqué par AMBARD pour l'urée, soit 25, multiplié par le rapport des poids moléculaires de la créatinine et de l'urée. Si l'excrétion de la créatinine suivait les lois d'AMBARD, on devrait avoir K variant de 0,063 à 0,100. CANTINIAUX trouve expérimentalement pour K des valeurs 3,5 fois trop faibles, aussi remplace-t-il la valeur de la créatininémie par celle de la créatinine totale du sang (créatine + créatinine) qui normalement est 3 à 4 fois plus élevée que celle-ci. FONTEYNE et INGELBRECHT au contraire, préfèrent utiliser la seule créatininémie mais la « constante » qu'ils calculent ainsi est de valeur assez variable, souvent parallèle d'ailleurs à celle de la constante uréo-sécrétoire. Récemment, MACKAY et COCKRILL ont montré que la créatininurie était proportionnelle à la créatininémie et que le taux d'excrétion de la créatinine des diverses espèces animales était toujours supérieur à celui de l'urée. Les expériences réalisées par ce groupe d'auteurs portent sur des variations très faibles de la créatininémie ; elles n'ont pas été vérifiées pour des variations plus considérables.

L'application de la théorie de CUSHNY à la sécrétion de la créatinine a pour champion BRANDT-REHBERG [1 et 2] : le liquide glomérulaire serait un ultrafiltrat ; une partie de l'eau et des substances dissoutes, à l'exclusion de la créatinine serait réabsorbée au niveau des tubules. La première proposition (le liquide glomérulaire est

un ultrafiltrat) a été vérifiée pour la créatinine par BORDLEY, HENDRIX et RICHARDS qui ont montré sur le rein de grenouille, grâce à leur ultramicrométhode que le plasma et le liquide glomérulaire ont même teneur en créatinine. La créatinine est la substance sanguine qui subit par passage dans l'urine la concentration la plus élevée. Seul le glucose est sécrété à un taux aussi élevé lorsque la fonction tubulaire est paralysée par le phlorizoside (POULSSON). Ces deux remarques mènent à l'idée de la non réabsorption de la créatinine par les tubules ; les faits suivants sont encore en faveur de cette hypothèse : le taux d'excrétion de la créatinine est indépendant de la diurèse, les changements de pression osmotique des protéides plasmatiques produisent des changements dans la créatininurie comme si, à l'égard de la créatinine, l'urine était un ultrafiltrat ; enfin les courbes d'excrétion urinaire de la créatinine et de certains colorants dont le mode d'excrétion est purement glomérulaire sont superposables (HOBER ; DESCOMBES).

La théorie que nous venons d'exposer conduit à calculer une valeur G. F. qui représente le volume du filtrat glomérulaire. Le G. F. a une valeur telle qu'après réabsorption tubulaire la créatinine qui se trouve dans le plasma à la concentration P se trouve dans l'urine à la concentration U. Le volume d'urine mesuré est celui excrété en une heure, mais il est rapporté à une minute en le divisant par 60. Si on suppose que tout le sang qui passe à travers les glomérules est privé de la créatinine qu'il contient, on a pour le volume du filtrat glomérulaire la valeur :

$$G. F. = \frac{V}{60} \times \frac{U}{P}$$

G. F., normalement compris entre 100 et 200, est très abaissé dans les néphrites et peut tomber à 10. Pour déterminer le facteur P avec une erreur minime, les auteurs ont recours à une ingestion ou à une injection de créatinine ; de cette façon la créatininémie et la créatininurie sont artificiellement augmentées et les erreurs sur G. F. sont réduites. Les techniques diffèrent suivant les auteurs : elles seront envisagées avec l'étude des affections du rein. Pour comparer des individus de taille ou d'espèce différentes, SHANNON, JOLLIFFE et SMITH rapportent la valeur de G. F. au mètre carré de surface corporelle, ce qui donne pour l'homme normal des valeurs comprises entre 40 et 120. MAC KAY attribue les variations

du rapport U/P d'une espèce à l'autre à la variation du poids du rein. JOLLIFFE et SMITH montrent que le filtrat glomérulaire a des valeurs très variables suivant le régime alimentaire : il est 2 fois plus élevé avec un régime très riche en protéides qu'avec un régime pauvre en protéides.

Mais la théorie de CUSHNY ainsi adaptée au cas de la créatinine souffre bien des critiques. COPE [2] fait remarquer que si la filtration par les glomérules paraît bien établie, l'hypothèse d'une excrétion supplémentaire par les tubules est parfaitement plausible. BAYLISS et LUNDSGAARD, perfusant un rein isolé au moyen de cyanure de potassium, montrent que l'urine excrétée ressemble de plus en plus à un ultrafiltrat ; le rapport U/P tend vers 1 mais reste toujours supérieur à ce chiffre ; les auteurs interprètent le fait en disant qu'une certaine réabsorption persiste, tandis que COPE prétend qu'il y a une sécrétion supplémentaire. En 1928, EDWARDS et CONDORELLI ont montré que chez certains poissons à rein agglomérulaire, la concentration de la créatinine pouvait fort bien s'effectuer. MARSHALL et GRAFFLIN, CLARK et SMITH arrivent à des conclusions du même ordre, ce qui conduit à attribuer aux tubules une fonction active. SHANNON, JOLLIFFE et SMITH aboutissent également à ce résultat par l'étude de l'élimination du xylose. Ce pentose est exclusivement sécrété par les glomérules car son taux d'excrétion est inchangé par emploi de phlorizoside et égal au taux maximum d'excrétion du glucose dans ce cas. Or, le taux d'excrétion de la créatinine est bien supérieur à celui du xylose ; 91 au lieu de 53 (JOLLIFFE et CHASIS [1 et 2]). La filtration glomérulaire ne peut donc débarrasser de la créatinine qu'ils contiennent que 53 cm³ de sang par minute et mètre carré de surface corporelle : le restant, soit 38 cm³ (c'est-à-dire les 3/4 de la créatinine ultrafiltrée) a donc une origine différente, vraisemblablement tubulaire. Ainsi, d'après JOLLIFFE et coll., 40 % de la créatinine urinaire sont sécrétés par les tubules, 60 % proviennent de l'ultrafiltration glomérulaire.

Ces travaux de l'école américaine, qui conduisent à l'idée d'une origine double pour la créatinine urinaire, se heurtent au moins à deux groupes d'expériences : 1^o THOMAS, MALEVANAJA et IMAS montrent que des doses faibles de phlorizoside augmentent la créatininurie (pour TERROINE et coll. [6], elle resterait constante); or la fonction tubulaire étant paralysée par le glucoside, si les tubules jouaient un rôle dans la sécrétion de la créatinine, la créatininurie

devrait être diminuée ; 2° Tout récemment GOVAERTS et CAMBIER ont confirmé les expériences de POULSSON et montré que le taux d'excrétion maximum du glucose est égal à celui de la créatinine. L'excrétion du glucose dans ce cas est uniquement glomérulaire ; il semble donc bien que les glomérules seuls puissent suffire à donner à l'urine sa concentration en créatinine.

Faute d'expériences cruciales, il est impossible, à l'heure actuelle, de prendre parti entre les théories que nous venons d'exposer : malgré ses insuffisances, la théorie de la filtration glomérulaire paraît apte à rendre à la clinique de grands services.

4° CRÉATININURIE.

Dès 1863, NEUBAUER considérait la créatininurie quotidienne comme une constante individuelle. En 1905, FOLIN, effectuant les dosages par la méthode dont il est l'auteur, affirme que les valeurs extrêmes de la créatininurie quotidienne ne s'écartent pas de plus de 10 % de leur valeur moyenne. La plupart des auteurs admettent des écarts atteignant 30 % entre les valeurs extrêmes. Les moyennes portant sur un ensemble de plusieurs jours sont remarquablement constantes pour un même sujet. La créatininurie est remarquablement constante lorsque le régime, complet par ailleurs, est privé d'azote (TERROINE et coll. [9]). Avec une nourriture normale, la présence d'une quantité d'azote plus ou moins grande dans les aliments est sans action sur la créatininurie (REGUL) ; pourtant, d'après ZWARENSTEIN [2], l'ingestion de viande provoquerait une augmentation passagère de la créatininurie.

La créatininurie, qui avait d'abord été considérée comme constante dans les diverses mictions au cours de la journée, présente d'après SCHULTZ, entre autres, des variations notables : elle est abaissée la nuit, et maxima vers 9 à 11 heures, 15 à 17 heures, 21 à 23 heures. Ces fluctuations, dont il faut tenir compte si le sujet n'est pas au repos au lit, n'ont pas de rapport avec l'heure des repas.

Un certain nombre d'auteurs ont voulu voir des relations entre la teneur de l'urine en créatinine et son taux en divers éléments. Pour ZWARENSTEIN [2] la créatinine et l'acide urique urinaires resteraient chez l'homme dans le rapport $1/4$, chez quelques mammifères, le rapport allantoiné/créatinine est égal à 2,4. Pour SAHEKI, les variations de la créatininurie suivent celles de l'urée urinaire.

Pour RICH, le rapport créatinine/phosphates serait constant dans l'urine, fait que MICHLIN et RACHMALEWITCH confirment en ajoutant que la créatininurie varie dans le sens inverse du pH.

FOLIN [2] a établi que la créatininurie était indépendante de l'azote total urinaire. Si cette proposition ne peut être totalement maintenue, il n'en est pas moins vrai que l'azote total variant expérimentalement dans des proportions considérables, la créatininurie reste presque fixe : le rapport N de créatinine/N total passe de 3 à 4 % dans le régime normal, à 35 % lorsque le régime sans azote est maintenu quelque temps ; pourtant, dans ce cas, la reprise de l'alimentation azotée provoque une augmentation de la créatininurie.

La créatininurie est indépendante de la diurèse. Il suffit pour s'en rendre compte de regarder les tableaux des volumes d'urine excrétés en des temps égaux fournis par tous les auteurs pour être frappé par le non parallélisme des variations assez fortes de la diurèse avec les variations assez faibles de la créatininurie. Si l'on adopte, pour l'excrétion de la créatinine, une théorie se rapprochant de celle de CUSHNY, l'indépendance de la créatininurie et de la diurèse paraîtrait naturelle puisque la créatininurie dépendrait surtout du volume du filtrat glomérulaire tandis que la diurèse serait surtout conditionnée par la réabsorption tubulaire.

Le fait que la créatininurie est relativement constante pour un sujet donné a conduit à rechercher quels étaient les facteurs individuels qui conditionnaient cette constante. La solution de ce problème a surtout été tentée par la comparaison des créatininuries d'un grand nombre d'individus présentant des différences marquées dans leur poids, leur taille, leur âge, leur degré de développement physique, etc.

FOLIN [1] a suggéré que la créatininurie était surtout conditionnée par le poids des individus ; il a établi un « coefficient de créatinine », quotient de la créatininurie des 24 heures par le poids de l'individu, quotient qui n'est pas constant mais dont les variations sont souvent faibles. SHAFFER remplace dans ce coefficient la valeur de la créatininurie par la quantité d'azote qui lui correspond. Ce coefficient qui devrait être constant si les idées de FOLIN étaient vérifiées oscille de 5 à 11 (moyenne 9) chez l'homme normal ; il est plus faible chez la femme (moyenne 6) et très faible chez l'enfant (1 à 3 pendant la première année, 5 à 3 ans, 7 à 9 ans, il atteint

vers 13 ans la valeur de l'adulte). Chez les enfants, d'ailleurs, la créatininurie dépend plus du poids que de l'âge (WANG, FRANK, KERN et HAYS). Chez les individus obèses, le coefficient de créatinine est faible, ce qui a conduit à penser que la créatininurie dépendrait moins du poids du corps que du poids des tissus actifs dans le métabolisme général (MAC CLUGAGE, BOOTH et EVANS) ; chez les sujets malingres, par contre, la créatininurie est faible, mais le coefficient sensiblement normal. Des faits analogues ont été signalés chez les enfants ; les enfants maigres ou sous-alimentés ont un coefficient de créatinine élevé car la proportion de tissus à métabolisme élevé (protoplasme actif ou masse musculaire suivant les auteurs) est plus forte (ROUGIGITCH, [1] ; WANG et KAUCHER). Chez l'adulte, les variations de poids notées au cours du jeûne ne correspondent qu'imparfaitement aux variations de la créatininurie : MORGULIS trouve une proportionnalité satisfaisante, mais PALLADIN et EPELBAUM [3] montrent que la créatininurie diminue plus rapidement que le poids de l'animal au cours du jeûne. Chez les enfants, DANIELS et HEJINIAN [1] calculent des coefficients de créatinine plus constants s'ils les rapportent à la taille plutôt qu'au poids ; ce mode de calcul n'est évidemment pas applicable à l'adulte ni même au grand enfant.

Les variations de la créatininurie avec l'âge sont faibles. GAROT [1] montre que, de l'enfant au vieillard, le coefficient de créatinine par kilogramme va en diminuant ; LASCH confirme ce fait en montrant que la créatininurie du vieillard est inférieure à celle de l'adulte. ROUGIGITCH [2] ainsi que KARSHAN, FREEMAN et MILLER montrent que c'est moins l'âge des enfants que leur poids qui conditionne leur créatininurie. La quantité absolue de créatinine excrétée par l'enfant et la concentration de la créatinine dans l'urine augmentent naturellement avec l'âge (SALVIOLI). Les enfants prématurés ont un coefficient de créatinine par kilogramme égal à celui des nourrissons (PAFFRATH et OHM).

Ainsi, les idées de FOLIN ne rendent compte que de façon très grossière des variations de la créatininurie chez l'enfant et chez l'homme. FOLIN a modifié par la suite sa façon de voir et il rapporte la créatininurie non plus au poids total du corps mais au poids, d'ailleurs difficile à définir, du protoplasme actif. La créatininurie a aussi été rapportée au métabolisme basal : plus ce métabolisme serait élevé, plus la créatininurie serait abaissée. Cette conception

est insuffisante car l'augmentation du métabolisme basal par la thyroxine laisse la créatininurie inchangée. La créatininurie a été aussi rapportée à la teneur des muscles en créatine (MYERS et FINÉ) ou à la teneur du corps en créatine (PALLADIN) : ces deux grandeurs semblent varier moins que la créatininurie d'un individu à l'autre ; de plus, elles sont si difficilement accessibles à l'analyse que l'étude systématique ne peut être généralisée et les résultats qu'elle donne sont difficiles à utiliser. Pour BURGER [1], la créatininurie serait proportionnelle au développement musculaire. Cette manière de voir se rapproche de celles qui rapportent la créatininurie au protoplasme actif ou au métabolisme basal puisque les muscles représentent une part considérable du métabolisme ; elle tient compte de ce que la créatine est presque exclusivement localisée dans les muscles ; elle est confirmée par le fait que la créatininurie de la femme, normalement inférieure à celle de l'homme s'en rapproche lorsque la femme est sportive, c'est-à-dire lorsque son développement musculaire est plus considérable. La théorie de BURGER est pourtant insuffisante dans les cas cités par GAROT [3] : les enfants hypothyroïdiques ont une créatininurie sensiblement normale, mais si l'athypisie se déclare, la créatininurie diminue brusquement et l'hypothèse d'une disparition aussi rapide du tissu musculaire ne peut être raisonnablement invoquée.

En résumé, la créatininurie ne dépend de l'alimentation que dans une faible mesure ; elle est le témoin d'opérations très importantes de l'organisme liées sans doute au métabolisme musculaire.

La recherche de la signification de la créatininurie peut être également entreprise, non plus par une étude statistique faite sur un grand nombre de sujets, mais par l'étude des facteurs provoquant des variations de la créatininurie supérieures aux variations normalement observées. Nous étudierons donc successivement les facteurs susceptibles de diminuer ou d'augmenter la créatininurie et ceux qui la laissent inchangée.

Facteurs diminuant la créatininurie. — La créatininurie est abaissée lorsque les reins laissent mal filtrer cette substance, dans les néphrites par exemple, mais cette notion souvent importante en clinique, n'est d'aucune utilité pour élucider le problème que nous cherchons à résoudre.

La créatininurie est abaissée pendant le sommeil et pendant le repos prolongé au lit, (EIMER [2]), faits qui penchent en faveur d'un rapport entre la créatininurie et le fonctionnement musculaire.

Un régime sans viande et hypoazoté prolongé pendant dix semaines provoque une diminution de la créatininurie qui peut atteindre 28 % (RINGER et RAIZISS) : l'appauvrissement de l'organisme en azote finit par rendre difficile la synthèse de la créatinine. Le jeûne absolu produit assez rapidement une diminution de la créatininurie mais provoque alors de la créatinurie dite compensatrice (HOWE, MATTILL et HAWK).

ABDERHALDEN et BUADZE [4] qui voient un rapport entre les métabolismes créatinique et purique montrent que dans la goutte vraie, non soignée, la créatininurie est diminuée.

Les sels biliaires agissent sur la créatininurie. Leur injection au lapin (KAZIRO et TAKU ; IKOMA), la ligature du cholédoque mais non forcément la ligature de la vésicule biliaire (OKAMURA) diminuent la créatininurie ; cette action est probablement en rapport avec celle déjà citée montrant que les acides cholalique et désoxycholique diminuent la formation de créatine ou de créatinine dans le muscle. TAKU [1 et 2] a établi que l'hypercréatininurie provoquée par la caféine par exemple était empêchée par l'acide cholalique : cette action serait d'origine centrale, car elle ne se fait plus sentir après section des splanchniques. Ces actions des sels biliaires doivent n'entrer que rarement en jeu dans l'organisme car la créatininurie est inchangée dans la plupart des maladies hépatiques.

L'étude de la créatininurie dans les états thyroïdiens était intéressante en raison des relations qui ont été supposées entre le métabolisme de base (M. B.) et la créatinine urinaire. Les Basedowiens excrètent le plus souvent moins de créatinine que les individus normaux. Le coefficient de créatinine rapporté au kilogramme chez les Basedowiens est faible (EIMER [2 et 4] ; HEDRICH ; FELDMANN et WILHELM). GUHR a même cherché à montrer qu'il existait une proportionnalité entre l'augmentation du M. B. et la diminution de la créatininurie ; cet auteur a dressé un tableau qui permettrait de calculer M. B. d'après la quantité de créatinine excrétée dans les 24 heures : des créatininuries de 1 g., 0 g. 6 et 0 g. 4 correspondraient à des M. B. augmentés de 15, 40 et 70 %.

Il est alors difficile d'expliquer pourquoi, lorsque le M. B. est augmenté chez un individu normal par injection de thyroxine (DEUEL, SANDIFORD et BOOTHBY [2]) ou par ingestion d'extrait thyroïdien (BOOTHBY, I. et K. SANDIFORD et SLOSSE), la créatininurie ne subit pas de variations. Enfin, SCHENK a montré que la thyroïdectomie diminue la créatininurie. Il est étrange que dans la maladie de Basedow, la créatininurie soit également diminuée ; la contradiction est-elle levée si cette maladie est considérée comme une dysthyroïdie et non comme une hyperthyroïdie ? SCHENK suppose que, dans la maladie de Basedow, le M. B. serait augmenté plutôt par action sur les combustions hépatiques que sur les combustions musculaires. Le tonus musculaire étant diminué dans la maladie de Basedow, la diminution de la créatininurie s'expliquerait si on lie celle-ci non à la masse musculaire mais à son fonctionnement.

Enfin, la créatininurie est encore diminuée, mais de façon transitoire lorsqu'elle a subi au préalable une augmentation brutale et passagère. Cette diminution compensatrice est d'une interprétation physiologique particulièrement malaisée.

Facteurs augmentant la créatininurie. — L'ingestion de quantités notables de créatinine augmente la créatininurie. NEUBAUER avait montré qu'après une ingestion de 1 g. 5 de créatinine, 70 % de cette quantité se retrouvaient dans les urines des douze heures qui suivaient l'ingestion. Pour KRUGER il passerait en une heure dans l'urine 30 à 70 % de la créatinine ingérée (1 g. 5) ; pour HEESCH et TSCHERNING, 1 heure après l'injection intra-veineuse de 0 g. 2 à 0 g. 4 de créatinine, 35 % sont déjà excrétés dans l'urine.

L'ingestion de précurseurs éventuels de la créatinine augmente également la créatininurie. La viande, en dehors des faibles quantités de créatinine qu'elle apporte est capable d'agir sur la créatininurie : ZWARENSTEIN [2], examinant heure par heure les urines après ingestion de viande met en évidence une forte créatininurie passagère qui pourrait être masquée par une rétention compensatrice lorsque les volumes d'urine sont récoltés pendant des temps plus longs. C'est du moins ainsi que peuvent être interprétés les résultats négatifs de EIMER [1] et GRZYCKI [1] qui déclarent que l'ingestion de 200 grammes de viande par jour n'augmente pas la créatininurie. Une dose de 10 g. d'acide urique produit chez l'homme et non chez le chien une augmentation faible de la créa-

tininurie qu'un régime riche en purines est impuissant à provoquer. A dose faible, chez l'homme, le phlorizoside augmenterait la créatininurie en même temps que l'azote total urinaire (THOMAS, MALEVANAJA et IMAS). Au contraire, d'après TERROINE et coll. [6] le phlorizoside laisse inchangée la créatininurie du pore. La créatininurie peut également être augmentée par administration d'extrait antéhypophysaire.

La castration chez le lapin, provoque au bout de quelques mois une augmentation de l'excrétion de créatinine ; l'injection d'hormone testiculaire ou la greffe ramènent la créatininurie à son taux initial (SCHRIRE et ZWARENSTEIN, [1]).

La créatine et ses précurseurs éventuels ne modifient habituellement pas la créatininurie ; pourtant des augmentations manifestes de celle-ci ont été constatées dans des expériences de longue durée effectuées sur le chien (BENEDICT et OSTERBERG) ou sur l'homme (CHANUTIN; ROSE, ELLIS et HELMING). GRANT et coll. chez le chien, REMEN [1] chez l'homme, montrent que l'injection intraveineuse de 0 gr. 5 de créatine provoque de l'hypercréatininurie.

Certains amino-acides peuvent, d'après BEARD et BARNES, être considérés comme des précurseurs de la créatinine urinaire car leur ingestion à dose élevée, provoque une augmentation de la créatininurie. Chez le rat, la dose de 1 g. 5 des amino-acides suivants a produit en moyenne une augmentation de la créatininurie de 15 à 35 % : acide aspartique, histidine, acide glutamique, arginine, cystine, tyrosine, glycocole. Sans doute les expériences de BEARD et BARNES sont critiquables : les doses d'amino-acides employées sont considérables, peut-être toxiques et les augmentations de créatininurie corrélatives sont faibles en valeur absolue. Il n'en reste pas moins établi que, directement ou non, par un mécanisme physiologique ou pathologique, des amino-acides de constitution très diverse peuvent conduire l'organisme à excréter des quantités de créatinine supérieures à la normale. ABDERHALDEN et BUADZE [1], confirmant les expériences anciennes de RIESSER [1], montrent que la créatininurie est augmentée par administration buccale ou intraveineuse de choline pratiquée au chien ou au pigeon.

La créatininurie peut être très notablement augmentée après un travail musculaire intense, mais en raison de la rétention compensatrice, l'augmentation de la créatininurie ne peut être mise en évidence de façon nette que sur les urines prélevées au cours

du travail ou sitôt après le travail (CARPENTIER et BRIGAUDET ; GOLDBERG et LEPSKAJA). Le taux d'augmentation de la créatininurie varie, dans une certaine mesure avec l'intensité de l'effort musculaire ; il ne dépend pas, à travail égal du degré d'entraînement du sujet. HEDON considère que les variations de la créatininurie ne sont pas parallèles au travail fourni, mais ses déterminations portent sur la totalité des urines de 24 heures, ce qui empêche la mise en évidence d'augmentations passagères dans l'excrétion. La tétrahydro β naphtylamine, la caféine, sans doute à cause de leur action sur le muscle, augmentent la créatininurie du lapin (TAKU [2] ; l'atropine, l'adrénaline et le chlorure de calcium produiraient des effets analogues (TAKU [2] ; KAZIRO et TAKU).

Au point de vue pathologique, des excrétions de créatinine très élevées ont été signalées par GRZYCKI [2 et 3] dans la paralysie hémoglobinurique du cheval. COLUCCI trouve chez les Parkinsoniens une créatininurie un peu augmentée qui s'élèverait encore, d'après PAKOZDY [1] lorsque les symptômes de rigidité augmentent brutalement. Une observation de MEYER abonde dans le même sens : au cours d'une encéphalite léthargique, la créatininurie augmente au moment où les réflexes deviennent exagérés, où la rigidité de la nuque apparaît.

Le fait signalé depuis longtemps par de nombreux auteurs que la fièvre augmente la créatininurie prend un intérêt particulier depuis qu'il est établi grâce aux travaux de CAHN et HOUGET [2] que le métabolisme musculaire est le même dans la fièvre, dans le muscle au repos, dans le muscle qui produit du travail, cela à l'intensité près. Af KLERCKER en 1909, SKUTETZKY en 1911, ont montré que le début des fièvres de longue durée s'accompagnait d'une augmentation de la créatininurie ; celle-ci diminue ensuite si la fièvre se prolonge et au cours de la convalescence. A lire les résultats numériques de ces auteurs, il semble que l'augmentation de la créatininurie ait été calculée sur des moyennes de plusieurs jours car il n'est pas rare de trouver des dissociations entre la température et l'élimination de la créatinine. BURGER [1 et 2] étudie les variations de la créatininurie dans des fièvres de courte durée afin de pouvoir comparer, chez un même malade les excrétions avant, pendant et après la fièvre. Les expériences portent sur des paludéens chroniques, sur des sujets auxquels on pratique une transfusion, de la protéinothérapie ou de la diathermie. Pour BURGER, la

fièvre agirait en transformant en créatine puis en créatinine le « créatinogène », forme colloïdale sous laquelle la créatine se trouverait dans les muscles selon les idées d'URANO qui régnaient à l'époque.

Les travaux cités ci-dessus étudient l'action de la fièvre sur des sujets atteints de maladies aiguës ou chroniques, susceptibles de modifier profondément le métabolisme, aussi avons-nous pensé qu'il serait utile d'étudier l'action de la fièvre chez des sujets sensiblement normaux auxquels une fièvre expérimentale de courte durée serait appliquée. Nos expériences relatées d'autre part, ont porté sur des sujets auxquels on pratiquait la malariathérapie et sur des lapins auxquels on injectait des doses efficaces mais non mortelles de divers agents pyrétogènes ; des expériences sont en cours pour étudier l'action de la fièvre provoquée par les ondes courtes. Nos résultats montrent avec évidence que les accès de fièvre apportent de profondes perturbations dans la créatininurie qui présente des oscillations très fortes. L'augmentation de la créatininurie peut se produire au moment de l'ascension thermique, au moment de l'acmé ou au moment de la défervescence. Elle est presque toujours suivie d'une diminution de la créatininurie de sorte qu'en définitive, la créatininurie calculée sur plusieurs jours et sur plusieurs accès n'est pas sensiblement augmentée. L'excrétion de la créatinine varie souvent dans le même sens que l'excrétion azotée totale et que la diurèse, mais les exceptions à cette règle sont fréquentes. Il n'est pas rare de noter de même une chute de la créatininurie consécutive à son augmentation dans nos expériences d'hyperthermie par certains composés chimiques. Un fait du même ordre est signalé par EICHELBERGER : l'exposition du corps humain aux rayons solaires ou aux rayons ultra-violets produit une augmentation de la créatininurie bientôt suivie d'une rétention compensatrice.

De quelques facteurs n'agissant pas sur la créatininurie. — La créatininurie est remarquablement indépendante du régime alimentaire. A l'exception de la viande qui semble en provoquer l'augmentation, des variations considérables dans le régime laissent la créatininurie inchangée : régimes plus ou moins hypoazotés (REGUL) ou même substitution d'une alimentation riche en protéides (mais non carnée) à un régime purement glucidique (TER-

ROINE et coll. [6, 8, 13]; production d'acidose ou d'alcalose expérimentales (TERROINE et coll. [12]; GRZYCKI [1]); addition au régime de sels ammonicaux d'ovalbumine ou de gélatine (TERROINE et coll. [3], etc...

En laissant le régime inchangé, mais en modifiant la quantité de sels incorporés, TERROINE et coll. [7] ont pu modifier considérablement la teneur de l'urine en azote total sans changer la créatininurie; des résultats identiques ont été obtenus par TERROINE et coll. [6] grâce à l'emploi d'acide benzoïque, de phlorizoside ou de phosphore, corps qui augmentent la teneur de l'urine en azote total.

La créatine ingérée à des doses inférieures à 1 g. 5 ne modifie pas l'excrétion de la créatinine (ZICKELBEIN). L'arginine qui est considérée comme un précurseur possible de la créatine a pu être administrée pendant très longtemps à des chiens sans que leur créatininurie soit modifiée (GRANT et coll.). Chez l'homme, le glycocolle ou l'alanine aux doses de 10 et 20 g. de même que l'ovalbumine ou le fromage n'augmentent pas la créatininurie même si celle-ci est mesurée toutes les heures (ZWARENSTEIN [2]). Ces résultats semblent en contradiction avec ceux de BEARD et BARNES déjà cités.

Chez l'homme normal la thyroxine et l'extrait thyroïdien sont sans action sur la créatininurie (voir plus haut). La parathormone à la dose de 20 unités par kilogramme (HAJOS et MAZGON) et la quinine, même à dose élevée (ARAKAWA) sont sans action sur la créatininurie.

Des sujets passant du simple repos au lit à un repos total (avec un sac au pied) ne modifient pas leur créatininurie (CUTHBERTSON).

5° LE MÉTABOLISME DE LA CRÉATININE

Ayant analysé dans les pages qui précèdent les éléments qui conditionnent le métabolisme de la créatinine, il reste à étudier le rôle possible de cette substance, son origine et la signification que peut avoir la créatininurie.

Le rôle de la créatinine semble bien être nul : ce serait une substance de déchet. En effet, elle est rapidement éliminée, elle est très peu toxique et ne paraît n'avoir aucune influence sur le métabolisme général; il est peu probable que les propriétés pharmacologiques qui lui ont été récemment reconnues *in vitro*, s'exercent habituellement *in vivo*. Avec un régime réduisant au minimum la dépense azotée endogène, la créatinine ingérée serait excrétée en totalité

à en croire REGUL. Sauf dans ce cas, les quantités de créatinine retrouvées après ingestion n'atteignent pas 80 % des ingesta ; l'urée, l'ammoniaque, la créatine du sang ou de l'urine restent inchangées. Que devient la créatinine qui manque ? Est-elle retenue dans les tissus et lentement libérée ou brûlée, ce qui en ferait un aliment ? est-elle transformée en créatine et fixée par le muscle ? est-elle éliminée par les fèces en nature ou décomposée ? (bien que le *B. Coli* soit sans action sur elle d'après SATO, [2]).

Quel est le lieu de formation de la créatinine ? La plupart des organes semblent capables, *in vitro*, de transformer la créatine en créatinine. Contrairement à ce que pensait MELLANBY, le foie ne paraît pas avoir un rôle prépondérant dans cette transformation car l'extirpation du foie ou son exclusion sont sans influence sur la créatininurie ou sur la créatininémie. L'observation récente de MURAOKA, si elle était confirmée, tendrait pourtant à faire attribuer au foie une part importante dans le métabolisme créatinique : en bloquant le système réticulo-endothélial par de l'encre de Chine, la créatininurie diminue mais la créatinurie est considérablement augmentée. Le rein ne semble pas davantage le lieu de formation de la créatinine ; c'est sans doute pourtant dans cet organe que pourraient se transformer en créatinine les précurseurs de ce corps qui existent dans le sang. Le sang lui-même pourrait être le siège de la déshydratation de la créatine ; HAHN et MEYER pensaient que cette opération devait nécessairement s'effectuer dans le sang en vertu des équilibres d'hydrolyse que nous avons déjà étudiés. Si cette manière de voir était justifiée, on ne pourrait comprendre pourquoi l'injection intraveineuse de créatine n'aboutit pas à une augmentation de la créatininémie et de la créatininurie. Il nous paraît plus logique de postuler que c'est dans le muscle que se forme la créatinine étant donné l'importance de ce tissu dans le métabolisme de la créatine. A en croire les expériences de IDE et HONGO déjà rapportées (voir 1^{re} partie), les glandes gastriques seraient capables de former de la créatinine à partir de précurseurs autres que la créatine, qui existeraient dans la viande.

L'origine de la créatinine dans l'organisme est encore inconnue, mais tous les auteurs sont actuellement d'accord pour penser que la créatine en est le précurseur direct, la déshydratation pouvant s'effectuer par le jeu des réactions d'équilibre ou par l'intermédiaire de composés labiles de la créatine dont la déshydratation particu-

lièrement aisée conduit à la cyclisation. Le fait que de petites quantités de créatine introduites dans l'organisme n'augmentent pas la créatininurie avait conduit FOLIN et de nombreux auteurs à penser que la déshydratation de la créatine ne pouvait se réaliser dans l'organisme. Les expériences de BENEDICT et OSTERBERG ont montré que cette transformation était possible mais lente et de médiocre rendement. BOLLMANN [1 et 2] a affirmé que de petites quantités de créatine ingérées pouvaient aussi être déshydratées dans l'organisme pourvu que le régime alimentaire soit extrêmement riche en protéides ; ce résultat n'a pas été confirmé par TERROINE et coll. [13], dans des conditions expérimentales, un peu différentes, il est vrai. Ces constatations ne prouvent pas que l'organisme procède normalement comme il le fait dans les expériences que nous venons de mentionner ; elles montrent seulement que la créatine est une source possible de créatinine dans l'organisme. L'acide urique et certains amino-acides capables, lorsqu'ils sont ingérés à très fortes doses, d'augmenter la créatininurie peuvent être considérés comme des précurseurs éventuels de la créatinine, mais il est probable, vu la grande variété des structures chimiques de ces substances que leur action est plutôt indirecte.

La signification physiologique de la créatininurie n'est pas élucidée à l'heure actuelle ; nous nous contenterons d'indiquer en les critiquant les différentes hypothèses qui ont été formulées à ce sujet.

1° La créatininurie mesure le protoplasme actif ou mieux la masse musculaire de l'organisme : pourtant la créatininurie peut varier sans que cette masse change.

2° La créatininurie mesure le métabolisme basal ; mais ce métabolisme peut augmenter, sous l'influence de la thyroxine par exemple, sans que la créatininurie varie.

3° La créatininurie dépendrait du tonus musculaire ; pourtant les variations de la créatininurie sont très faibles même lorsque le tonus varie considérablement.

4° La créatininurie mesurerait la créatine musculaire, mais CHANUTIN et KINARD ont montré tout récemment qu'il n'y a pas de relation entre les teneurs en créatine des muscles du chien, du rat, du lapin et du cobaye et les créatininuries de ces animaux ; d'ailleurs, les teneurs des muscles en créatine varient beaucoup moins au sein d'une espèce animale déterminée que la créatininurie.

5° La créatininurie mesure le métabolisme azoté endogène. Cette opinion soutenue par FOLIN [1] était basée sur la remarquable constance de la créatininurie ; mais TERROINE et coll. [11] ont ruiné cette hypothèse en montrant que le métabolisme azoté endogène peut varier considérablement par administration d'acide benzoïque par exemple sans que la créatininurie varie. De plus, le rapport N de la créatinine urinaire/N total n'est un rapport constant ni dans les écarts individuels que présentent des animaux de même espèce et de même poids ni au cours des variations observées pendant la croissance ni dans les différences qui séparent les espèces.

6° La créatininurie mesure l'intensité du fonctionnement musculaire, ce serait une mesure du catabolisme musculaire (PATON, 1910 ; TERROINE et coll. [10]). TERROINE montre que deux porcs placés au niveau de leur dépense azotée endogène minima, excrètent pendant leur croissance des quantités constantes de créatinine lorsqu'on les rapporte au kilogramme de poids corporel ; cette constance serait due à l'opposition des variations de deux facteurs : diminution d'intensité du fonctionnement de l'organisme au cours de la croissance ; augmentation relative de la masse musculaire. Il nous paraît séduisant d'imaginer que la formation de la créatinine dans le muscle est liée à son fonctionnement et particulièrement à l'hydrolyse ou à la resynthèse du phosphagène qui, faisant entrer la créatine dans une réaction chimique est parfaitement susceptible de produire la déshydratation d'une minime proportion de celle-ci, donc de former de la créatinine. Ainsi s'expliquerait de façon plausible l'augmentation de la créatininurie lorsque le muscle fonctionne davantage (travail, fièvre), c'est-à-dire lorsque la quantité de phosphagène détruite puis resynthétisée est augmentée. Au contraire, l'activité musculaire diminuant (repos, certaines myopathies) la créatininurie est diminuée. Que l'augmentation de la créatininurie ne soit pas proportionnelle au travail musculaire ou à l'ascension thermique ne contredit pas notre manière de voir, car les quantités de phosphagène hydrolysées ne sont pas proportionnelles au travail fourni, ni à l'élévation thermique produite. Pourtant si la créatininurie est proportionnelle à l'intensité du fonctionnement musculaire, la rétention compensatrice qui succède à toutes les augmentations n'est guère explicable ; il n'est pas prouvé, en effet, qu'après un travail intense par exemple, le muscle passe par

une longue phase de récupération pendant laquelle son fonctionnement serait diminué. La rétention compensatrice s'expliquerait mieux en supposant qu'il existe dans le muscle des dépôts de créatinine qui se videraient sous l'influence du travail musculaire ou de la fièvre grâce peut-être à l'hyperémie, dépôts qui se reconstitueraient ensuite.

En résumé le métabolisme de la créatinine est surtout endogène ; l'organisme peut faire la synthèse de ce corps, vraisemblablement à partir de la créatine ; la créatininurie est une grandeur relativement constante qui est sans doute en rapport très étroit avec l'intensité du fonctionnement musculaire.

Métabolisme de la créatine.

La créatinine nous est apparue comme un déchet imputable le plus souvent à l'activité musculaire et dont la rétention dans l'organisme est surtout due à un mauvais fonctionnement rénal. Au contraire, la créatine est un produit physiologiquement actif, dont l'organisme peut faire la synthèse et qui est absent de l'urine des Mammifères adultes normaux. Bien des problèmes se posent au sujet du métabolisme de la créatine, qui ont suscité de nombreux travaux et qui pour la plupart ne sont pas encore définitivement résolus : comment se forme la créatine dans l'organisme, quelle est la part qui revient à l'alimentation, connaît-on des précurseurs à la créatine ? Quelle est la destinée de la créatine introduite en excès dans l'organisme ? Dans quels cas et pour quelles raisons y a-t-il créatininurie ? Pour exposer les acquisitions récentes sur le métabolisme de la créatine nous étudierons successivement :

- 1° la créatine introduite par les ingesta et les précurseurs éventuels de la créatine ;
- 2° la répartition dans l'organisme, la créatinémie ;
- 3° la créatinurie physiologique, pathologique ou expérimentale ;
- 4° enfin nous synthétiserons nos connaissances sur le métabolisme de la créatine.

1^o CRÉATINE INTRODUITE PAR LES INGESTA.
PRÉCURSEURS ÉVENTUELS.

Parmi les aliments habituels des Mammifères, seule la viande apporte à l'organisme de la créatine en quantité importante. Le lait contient également de la créatine, mais en faible proportion.

Le sort de la créatine ingérée avec les aliments est indéterminé car cette quantité est très faible en regard de la créatine existant dans l'organisme. Quelques auteurs ont cherché à déterminer la destinée de fortes quantités de créatine administrées soit par voie buccale, soit en injections. Les doses faibles de créatine n'apparaissent pas dans l'urine et ZICKELBEIN admet que la créatinurie ne se déclenche pas pour des doses de créatine ingérées inférieures à 1 g. 5. La répétition des ingestions de faibles quantités de créatine au rat, a montré à CHANUTIN [2 et 3] que cet élément s'accumule surtout dans le foie. BROWN et IMRIE [2] ont établi sur le chat anesthésié qu'après injection intra-veineuse de 0 g. 2 de créatine par kilogramme, la créatine ne s'accumule pas notablement dans le muscle.

Des doses de créatine un peu plus fortes, incorporées à l'alimentation du rat et répétées plusieurs jours de suite, aboutissent à une augmentation de la créatine musculaire mais cette augmentation est toujours assez faible ; elle atteint son maximum dès que la dose ingérée est assez forte (0 g. 1 par rat) et lorsque l'administration de créatine cesse, la créatine musculaire ne revient que lentement à sa valeur normale. Au contraire, la créatine exogène s'accumule abondamment dans le foie et disparaît rapidement dès que s'arrête l'administration de créatine. L'injection d'une forte dose de créatine, faite au lapin, montre une accumulation de cette substance non seulement dans le foie et dans les muscles mais aussi dans les reins (SATO, [4]). Chez le rat blanc néphrectomisé — donc incapable d'excréter l'excès de créatine — l'injection d'une dose élevée de créatine permet de reconnaître la même localisation : augmentation limitée de la créatine musculaire, augmentation considérable de la créatine hépatique, augmentation de la créatinémie, de la créatine des téguments, du cerveau, des testicules... Chez l'homme, l'administration prolongée 30 jours consécutifs de 10 à 20 g. de créatine provoque une créatinurie de plus en plus abondante qui

peut même atteindre quotidiennement 90 % de la quantité ingérée, en même temps la créatininurie est légèrement augmentée (CHANUTIN et BEARD; CHANUTIN et SILVETTE, [1 et 2]; CHANUTIN, [1]).

Après des ingestions ou des injections de doses, même assez fortes de créatine, il est impossible de retrouver toute la créatine introduite dans l'organisme en totalisant la créatine totale du corps et celle de l'urine. La proportion de créatine manquante peut atteindre 25 % et dans l'expérience de CHANUTIN ce sont 54 g. de créatine qui ont échappé à l'analyse. Le foie jouant un rôle important dans l'accumulation de la créatine, il est logique de penser que ce corps peut être éliminé en partie par la bile puis avec les matières fécales, soit en nature, soit plus ou moins dégradé par l'action des bactéries banales de l'intestin ; ce point n'a pas été contrôlé. La créatine qui ne peut être retrouvée n'est certainement pas rapidement catabolisée dans l'organisme puisque ni l'urée, ni l'ammoniaque, ni même l'azote total urinaires ne sont sensiblement augmentés. COX et ROSE suggèrent que la créatine pourrait au contraire être en partie anabolisée et transformée en arginine par exemple. La créatine n'est sûrement pas transformée en histidine, car elle ne peut remplacer ce corps dans les régimes d'où il est totalement exclu.

L'absence de créatine dans les aliments ne diminue pas la teneur du corps en créatine (et d'ailleurs le corps des animaux herbivores est aussi riche en créatine que celui des carnivores) ce qui montre que l'organisme peut faire la synthèse de la créatine à partir des aliments qui lui sont habituellement offerts. L'organisme peut même réaliser la synthèse de la créatine aux dépens de sa propre substance ainsi qu'en font foi les expériences de CHANUTIN, SILVETTE et RAWLES et celles de PARISET. La teneur en créatine d'un animal mort après un jeûne prolongé surpasse en effet celle d'un animal témoin et cet excès est considérable lorsque compte est tenu de la créatine excrétée par l'animal au cours du jeûne.

La synthèse dont l'organisme est capable, s'arrête dans les conditions normales, à un niveau relativement fixe car la teneur en créatine des animaux de même espèce est assez voisine et les rapports de la créatine à la masse musculaire ou à l'azote total musculaire sont approximativement constants. CHANUTIN [4] a d'ailleurs montré que la teneur du corps en créatine variait peu quel que soit le régime, plus ou moins riche en protéides auquel l'animal a

été soumis. La créatine totale du corps ne présente pas non plus de variations notables 48 heures après néphrectomie (CHANUTIN, 4).

Puisque l'organisme animal réalise la synthèse de la créatine, soit à partir des aliments, soit à partir de sa propre substance, le problème s'est posé de déterminer aux dépens de quels corps cette synthèse s'effectue, en d'autres termes de savoir quels sont les précurseurs de la créatine dans l'organisme.

La détermination des précurseurs est difficile à aborder expérimentalement. On a pu trouver des substances banales, existant dans l'organisme, dont le mélange avec une pulpe d'organes aboutit, *in vitro*, à une néoformation de créatine, mais rien ne permet d'affirmer que ce sont ces substances justement dont l'organisme fait choix pour réaliser la synthèse de la créatine. L'étude *in vivo* montre que certaines substances surajoutées à l'alimentation normale produisent ou augmentent la créatinurie, augmentent la créatinémie, augmentent la teneur du muscle en créatine, augmentent la créatininurie. Parce que c'est le critère le plus facilement abordable, la plupart des expérimentateurs se sont adressés à la seule créatinurie pour décider du pouvoir créatinogène d'une substance. Une précaution fondamentale n'a pas toujours été observée, celle de ne faire porter les recherches que sur les sujets présentant spontanément de la créatinurie. Chez les autres sujets, il est probable que, même si un précurseur provoque une néoformation de créatine, l'excès de cette substance ne sera pas davantage rejeté dans l'urine que la créatine existant normalement dans le corps. Par ailleurs, l'augmentation de la créatinurie ne peut être considérée comme un signe certain de synthèse augmentée : il peut y avoir augmentation de créatinurie par diminution de la créatine existant dans l'organisme ou par modification de la perméabilité rénale à la créatine. Il est également possible que l'action des « précurseurs » soit indirecte et qu'elle se borne à favoriser les processus dont l'organisme se sert habituellement pour former la créatine. Enfin, de même qu'un excès de tyrosine ne produit pas une formation exagérée d'adrénaline, de même un excès de précurseurs peut ne pas conduire à une formation exagérée de créatine.

Les principaux corps qui ont été envisagés comme pouvant être des précurseurs de la créatine sont : l'arginine et certains dérivés de la guanidine ; l'histidine, les bases puriques et les corps voisins possédant également un noyau imidazol ; le glycocolle, la

choline, la bétaine ou d'autres amino-acides. Les pages qui vont suivre exposent les arguments qui ont été donnés pour et contre la considération de ces corps comme des précurseurs.

Arginine et certains dérivés de la guanidine. — L'arginine, comme la créatine est un dérivé simple de la guanidine. C'est un produit très répandu dans l'alimentation et dans l'organisme et nous avons déjà signalé qu'il se substituait à la créatine chez les Invertébrés pour y former le phosphagène. Le passage de l'arginine à la créatine comporte une désamination (qui donne de l'acide γ guanidine-butyrique), une β oxydation (qui raccourcit la chaîne carbonée et produit de l'acide guanidine-acétique), enfin une méthylation aboutit à la créatine. *In vitro*, le passage de l'arginine à la créatine est facile : ABDERHALDEN et SICKEL, BERGMANN et ZERVAS l'ont réalisé par copulation avec l'ester éthylique de la sarcosine (Voir 1^{re} partie, synthèses).

Mais ces relations n'ont pu être réalisées en présence d'extrait de muscle. L'administration d'arginine ne provoque pas de créatinurie. Ce fait a été plusieurs fois contesté mais les expériences de longue durée effectuées par GRANT et coll. sur un chien présentant de la créatinurie ne laissent plus place au doute. L'injection d'arginine aurait d'après SHAPIRO et ZWARENSTEIN augmenté la créatinurie du lapin, mais n'aurait pas modifié la créatinurie inconstante que les animaux en expérience présentaient. Chez les malades présentant des dystrophies musculaires et qui ont de la créatinurie, l'administration d'arginine produit une augmentation faible de la créatinurie (BRAND, HARRIS, SANDBERG et RINGER).

Certains expérimentateurs ont pensé que les résultats négatifs obtenus avec l'arginine étaient dus à la destruction rapide de ce corps par l'arginase du foie ou des muscles, aussi eurent-ils l'idée d'essayer l'action de dérivés de l'arginine que l'arginase respecte. BROWN et LUCK employant la phosphoarginine et PETERS le créatinol n'ont pu mettre en évidence une synthèse accrue. THOMAS, MILHORAT et TECHNER [2] n'ont pu augmenter la créatinurie de sujets atteints de dystrophies musculaires par emploi de δ méthyl-arginine bien que ce composé ne soit pas non plus détruit par l'arginase.

Il est toutefois possible que l'arginine à l'état naissant soit le précurseur de la créatine ; SCULL et ROSE ont mis en évidence que le

rat peut synthétiser 3 fois plus d'arginine que n'en apporte l'alimentation ; MEYER et ROSE ont montré qu'avec un régime pauvre en arginine et carencé en créatine, le rat est capable d'excréter et de former des quantités de créatine bien supérieures à la quantité d'arginine ingérée. Mais puisque le rat effectue la synthèse de ce dernier corps, l'hypothèse n'est pas invraisemblable que la créatine soit formée à partir de l'arginine à l'état naissant.

La guanidine et ses dérivés ont été également essayés comme précurseurs possibles de la créatine, car l'hypothèse a été formulée que la créatine est le produit de détoxication de la guanidine. *In vitro*, ABDERHALDEN et BUADZE [3] n'ont pu augmenter la quantité de créatine présente dans un extrait de muscle en l'additionnant de guanidine, de méthylguanidine, de glycocyamine ou de glyco-cyamidine. *In vivo*, il semble bien que la transformation soit possible, car nombreux sont les auteurs qui, à la suite de PALLADIN et WALLENBURGER ont constaté une augmentation de la créatinurie par administration de glycocyamine. Les observations les plus récentes sont de : (BRAND et HARRIS, [2] ; THOMAS, MILHORAT et TECHNER, [2] ; SHAPIRO et ZWARENSTEIN). La transformation consiste en une méthylation, opération qui est considérée comme étant sous la dépendance de la thyroïde, et qui n'aurait pu être réalisée sur les animaux thyroïdectomisés. ABDERHALDEN et BUADZE [4] ont montré que l'addition d'extrait musculaire à un mélange de guanidine et de parathyroïde aboutit à une augmentation de la quantité de créatine présente dans l'extrait de muscle.

THOMAS, MILHORAT et TECHNER [1 et 2] ont essayé en vain d'augmenter la créatinurie des dystrophiques musculaires par emploi de divers dérivés de la guanidine : acide ϵ guanidine-caproïque, et son homologue méthylé, acide γ méthyl-guanidine-butyrique.

Corps à noyau imidazol. — L'histidine, les corps de la série hydantoïque, les bases puriques et certains de leurs dérivés possèdent comme la créatinine un noyau imidazol, ce qui a conduit à étudier leur rôle en tant que précurseurs possibles de la créatine.

L'histidine incorporée à un mélange d'extraits de foie et de muscle conduit souvent mais non régulièrement à une augmentation de la quantité de créatine présente dans les extraits (ABDERHALDEN et BUADZE, [3]). L'inconstance des résultats obtenus pourrait être due au fait que l'histidase de ces extraits pourrait détruire une

quantité plus ou moins importante d'histidine. L'injection ou l'ingestion d'histidine serait sans action sur la créatininurie ou la créatinurie du chien d'après STEUDEL et FRIESE et d'après SCHUMANN [1] et n'influencerait pas davantage la créatinurie des dystrophiques musculaires (BRAND, HARRIS, SANDBERG et RINGER).

La créatinurie inconstante du lapin ne serait pas modifiée par l'injection d'histidine mais la créatininurie pourrait être notablement augmentée (SHAPIRO et ZWARENSTEIN). ABDERHALDEN et BUADZE [5 et 6] affirment que sous l'action de doses considérables d'histidine (5 à 20 g.) la créatinine totale excrétée par le chien est toujours très notablement augmentée ; les résultats négatifs des autres auteurs seraient dus à l'emploi de doses trop faibles facilement détruites par l'histidase. Il ne s'agirait pas d'action dynamique spécifique de l'histidine sur le catabolisme conduisant à la formation de créatine, car chez les chiens en expérience le bilan azoté s'est constamment maintenu positif.

Le méthyl-imidazol (0 g. 3 sous-cutané) n'augmente pas la créatinine totale de l'urine du chien (ABDERHALDEN et BUADZE, [3]).

La méthylhydantoïne, qui ne diffère de la créatine que par un NH^3 en moins, additionnée à de l'extrait de muscle, est partiellement transformée en créatine (ABDERHALDEN et BUADZE, [3]). Mais l'acidehydantoïque, qui est à la créatinine ce que la méthylhydantoïne est à la créatine, n'a pu augmenter la créatinurie des dystrophiques musculaires (THOMAS et coll.).

Des expériences faites avec les extraits de muscle ont montré à ABDERHALDEN et BUADZE [3] que l'acide urique ne peut être transformé en créatine, mais que par contre l'adénine, la guanine ou l'acide nucléique subissent cette transformation au moins partiellement. Des extraits d'organes variés peuvent remplacer l'extrait musculaire (rein, cerveau, thyroïde, thymus, pancréas, rate, testicule, poumon). *In vivo*, ABDERHALDEN et BUADZE [5] ont montré que l'acide urique n'est pas transformable en créatine ; en employant des doses élevées (10 g.) ZWARENSTEIN [2] a pu constater de façon inconstante chez l'homme, une augmentation de la créatininurie. Chez le chien, l'acide urique est sans action. Pas plus que l'acide urique, la caféine (0 g. 8 *per os*) ni l'uracile (4 g. *per os*) n'ont augmenté la créatininurie totale du chien (ABDERHALDEN et BUADZE, [5]). Le nucléinate de sodium, en injection, augmente la créatininurie totale du chien (STEUDEL et FRIESE ;

ABDERHALDEN et BUADZE, [5]; SCHUMANN [1]) ; le bilan azoté étant positif dans ce cas, il ne peut être question d'action dynamique spécifique pour invoquer une action indirecte du nucléinate. Chez les sujets atteints de goutte, la créatininurie et la créatininémie sont abaissées, ce qui conduit ABDERHALDEN et BUADZE [3 et 4] à penser qu'il existe dans l'organisme deux voies de transformation des purines, l'une conduisant à la créatine, l'autre à l'acide urique. Le fait qu'une alimentation très riche en purines augmente parallèlement l'acide urique et la créatinine dans l'urine (ZWARENSTEIN, [2]) confirmerait l'existence d'une liaison entre les métabolismes purique et créatinique.

L'allantoïne, qui joue chez beaucoup d'animaux le même rôle de déchet que l'acide urique joue chez l'homme, n'a pu être transformé en créatine ni dans les expériences avec les pulpes d'organes, ni après ingestion de 4 g. chez le chien (ABDERHALDEN et BUADZE, [4 et 5]).

Glycocolle, α amino-acides et corps voisins. — Les précurseurs envisagés jusqu'ici apportaient à l'organisme le groupement guanidique (ou iminourée) ou à tout le moins, le groupement urée ; mais l'urée se formant abondamment, à l'état naissant dans le catabolisme des protéides, l'idée s'est fait jour que la synthèse de la créatine pourrait aussi être favorisée par apport à l'organisme d'un excès d'acides aminés suivant le schéma : urée à l'état naissant + acide aminé $\rightarrow$ créatine. En assignant à l'urée naissante la formule cyclique suggérée par WERNER, il est plausible d'attribuer à cette substance une réactivité accrue qui lui permettrait de fixer certains amino-acides.

Le glycocolle, le plus simple des amino-acides, pourrait se combiner molécule à molécule à l'urée et donner la glycocyamine dont la méthylation conduit à la créatine. Moins vraisemblable est l'hypothèse selon laquelle le glycocolle se combinerait à l'acide isocyanique (2 mol. de glycocolle pour une d'acide) pour donner directement la créatine car ce schéma supposerait un réarrangement moléculaire assez peu vraisemblable (BRAND et HARRIS, [2]). L'acide hydantoïque n'est sans doute pas un produit intermédiaire de la réaction car THOMAS, MILHORAT et TECHNER [2] ont montré que cet acide n'augmentait pas la créatinurie qui existe dans certaines myopathies alors que le glycocolle l'augmente souvent de

façon considérable. La créatinurie des myopathiques est augmentée par emploi de régimes spéciaux proportionnellement à leur teneur en glycocolle : l'augmentation est très forte par emploi de gélatine, moins forte par emploi de l'édestine ou de glycocolle lui-même, ce qui suggère que cet acide aminé serait plus actif lorsqu'il se forme directement dans l'organisme (BRAND et HARRIS, [1]). Puisque l'azote total urinaire n'augmente pas d'une quantité supérieure à celle correspondant au glycocolle ingéré, il est probable que la transformation du glycocolle en créatine est directe, l'augmentation de la créatinurie n'étant pas due à une action indirecte sur le métabolisme azoté ; l'administration d'acide benzoïque concurremment au glycocolle empêche la fixation de ce dernier ; aussi l'augmentation de la créatinurie ne se produit-elle pas (BRAND, HARRIS, SANDBERG et LASKER). Les expériences de ZWARENSTEIN [2], de SHAPIRO et ZWARENSTEIN ont établi que le glycocolle même à forte dose (20 g.) n'augmente pas la créatininurie, et ne modifie pas la créatinurie des lapins. Les résultats négatifs de la première expérience prouvent seulement l'indépendance des métabolismes de la créatine et de la créatinine ; les résultats négatifs de la deuxième expérience seraient très défavorables à la théorie qui fait du glycocolle un précurseur de la créatine, mais ces expériences perdent beaucoup de leur valeur car elles ont été effectuées sur des lapins adultes présentant une créatinurie seulement intermittente.

La bétaine, qui est un dérivé triméthylé du glycocolle assez répandu dans le monde vivant, est capable d'augmenter considérablement la créatinurie des dystrophiques musculaires mais cette augmentation est transitoire (BRAND, HARRIS, SANDBERG et RINGER). Les expériences de BAUMANN et HYNES avaient déjà montré que la bétaine même additionnée d'urée et perfusée à travers un muscle ne produit pas de créatine.

La choline, alcool correspondant à la bétaine ne donne pas non plus de créatine lorsqu'elle est mise au contact de pulpes d'organes (ABDERHALDEN et MOELLER). La choline, au contact d'extrait de muscle additionné d'extrait de foie donne une petite quantité de créatine et cette quantité est accrue de façon notable par addition d'arginine. Cette dernière base apporte le groupement guanidique également utile à la synthèse de la créatine. Les muscles cuits sont sans action (ABDERHALDEN et BUADZE, [1]). RIESSER [1], dès 1914, avait eu l'idée que la choline pouvait être un précurseur de la

créatine, et il avait montré que l'administration de cette substance provoquait une augmentation de la créatininurie et de la créatine musculaire ; mais les résultats de RIESSER ne furent pas confirmés par les expérimentateurs ultérieurs. Pourtant ABDERHALDEN et BUADZE [1] ont réussi à augmenter de façon constante la créatininurie totale du chien ou du pigeon par ingestion ou par injection de choline.

D'autres acides aminés se sont montrés inactifs sur la créatinurie : l'alanine, la tyrosine, l'acide glutamique (SHAPIRO et ZWARENSTEIN). Par contre, l'acide γ amino-caproïque augmente la créatinurie des dystrophiques musculaires (THOMAS, MILHORAT et TECHNER, [2]).

Précurseurs éventuels divers. — L'hémoglobine augmente la créatinine totale des urines. La globine hydrolysée puis privée d'arginine et d'histidine est sans action, même si on lui incorpore de l'arginine ; par contre l'incorporation de l'histidine séparée rend à la globine son action sur la créatinurie et cette action est déjà nette avec des doses d'histidine qui, ingérées seules, eussent été inefficaces.

L'extrait de placenta accroit également la créatinine totale des urines. Placenta et hémoglobine augmentent l'acide urique urinaire en même temps qu'ils augmentent la créatinine totale, ce qui est un argument de plus en faveur d'une liaison des métabolismes purique et créatinique (ABDERHALDEN et BUADZE, [5]).

Bien que la cystine soit sans action sur la créatinurie (SHAPIRO et ZWARENSTEIN), BRAND et HARRIS [3] ont repris récemment l'idée déjà ancienne d'une relation entre le métabolisme des produits soufrés et celui des corps créatiniques.

En résumé, la teneur en créatine des animaux normaux est dans une large mesure indépendante des ingesta ; la synthèse de la créatine semble pouvoir s'effectuer dans l'organisme même à partir de substances banales, telles que l'arginine ou l'urée à l'état naissant, le glycocolle ou la choline. La production de créatine pourrait être une des voies de dégradation des purines dont l'autre voie de dégradation conduirait à la production d'acide urique.

2^o RÉPARTITION DE LA CRÉATINE DANS L'ORGANISME ;
CRÉATINÉMIE.

La répartition de la créatine dans l'organisme et ses variations ont déjà été étudiées (voir 2^e partie, chapitre I) : la créatine est surtout localisée dans les muscles, et en moindre quantité dans le cerveau, les nerfs, les testicules et la plupart des organes. Le sang contient de 10 à 40 cg. de créatine par litre de sérum ou de plasma et de 20 à 60 cg. de créatine par litre de sang total.

Les variations physiologiques de la créatinémie ont été peu étudiées (LIVIERATO ainsi que GAVRILA, VIOR et RAMNEANTZU, étudiant la créatinémie pathologique ont montré que la créatinémie reste normale au cours des affections cardiovasculaires, hépatiques, respiratoires ainsi qu'au cours des leucémies : chez les diabétiques la créatinémie serait souvent un peu élevée (à moins que le dosage n'ait été faussé par des substances perturbatrices). Au cours des néphrites, la créatinémie augmente, mais dans des proportions bien moindres que ne le fait la créatininémie. Dans le jeûne, qui s'accompagne habituellement de créaturie, la créatinémie est inchangée (CHANUTIN, SILVETTE et RAWLES). Dans le béribéri, PIANA a mis en évidence une diminution de la créatinémie, en même temps qu'une diminution de la créatininémie de sorte que le rapport créatine créatinine dans le sang reste à peu près constant.

Les variations expérimentales de la créatinémie ont surtout été étudiées dans le but de mettre en évidence un rapport entre la phosphatémie et la créatinémie ; la diminution simultanée de ces deux grandeurs devant faire préjuger d'une formation de phosphagène. Un effort musculaire intense augmenterait la créatinémie (HOUGET, [2]) mais de façon transitoire (KACL) et la phosphatémie augmenterait parallèlement (PLANET et CARDOSO). GEMMIL et RIBERIO assurent au contraire que la créatinémie est inchangée. Dans la fièvre, la créatinémie augmente (CAHN). Les effets d'une injection de phosphates sur la créatinémie ne semblent pas avoir été essayés ; au contraire, les effets de l'insuline, qui diminue la phosphatémie, ont été expérimentés, mais les chiffres fournis par KOPLOWITZ [4] ne sont pas très probants. FREY prétend que l'insuline à la dose de $1/4$ à $3/4$ d'unité par kilogramme et même l'adrénaline à la dose de 0,05 à 0,5 mg. par kilogramme diminuent la créatinémie en même temps que la phosphaturie.

3^o DE LA CRÉATINURIE.

L'absence de créatine dans l'urine à l'état normal et son apparition dans certains états pathologiques, suggère un rapprochement entre l'excrétion de la créatine et celle du glucose par exemple. La créatine serait une substance à seuil ; elle pourrait passer dans l'urine par suite de l'augmentation de la créatinémie au-dessus du seuil, ou par suite d'une altération du fonctionnement rénal se traduisant par une variation du seuil ou par une diminution du pouvoir de réabsorption des tubules. La créatinurie ne coïncidant pas avec les néphrites, il semble que cette dernière hypothèse soit à rejeter. L'étude systématique de la créatinurie en fonction de la créatinémie n'a pas été faite.

La plupart des auteurs ont abandonné l'hypothèse selon laquelle la créatinurie serait due à un défaut de déshydratation de la créatine dans les tissus, au niveau du rein en particulier. La créatinurie paraît plutôt due à l'impossibilité pour l'organisme de fixer ou de détruire la totalité de la créatine ingérée ou synthétisée.

La créatinurie, physiologique dans certains cas, est souvent pathologique ; enfin il est facile, sous des influences diverses, de créer une créatinurie expérimentale.

Créatinuries physiologiques. — La créatinurie est de règle chez le jeune Mammifère pendant la croissance. Elle se rencontre aussi fréquemment chez la femme et particulièrement chez la femme enceinte. La créatinurie est inconstante et très irrégulière. Certains auteurs prétendent qu'une faible créatinurie existe chez la plupart des individus, cette question est difficile à trancher à cause de l'équilibre, créatine-créatinine qui se produit assez rapidement dans l'urine, et également à cause du manque de précision des dosages.

Pendant la croissance, la créatinurie persiste même à la suite d'un emploi prolongé ou exclusif de régimes sans créatine ; si l'ingestion de protéides augmente, la créatinurie atteint un maximum tel que le coefficient de créatinine totale soit voisin de celui de l'adulte.

Pour GAROT [1], le rapport créatinurie/créatininurie passe de 1 à 0 pendant les 15 premières années de la vie. L'âge auquel cesse la créatinurie est assez variable. SSAWRON montre, sur le porcelet, que la date de disparition de la créatinurie dépend de la vitesse de

développement de l'animal. LIGHT et WARREN arrivent à des conclusions analogues chez l'homme. Ils ont observé 81 jeunes gens de 14 à 19 ans ; 35 étaient créatinuriques ; entre 14 et 17 ans, 50 % des jeunes gens observés présentaient de la créatine dans leurs urines, entre 17 et 18 ans, la proportion tombe à 40 % ; elle n'est plus que de 15 % entre 18 et 19 ans. La quantité de créatine excrétée décroît avec l'âge. Le repos diminue l'intensité de la créatinurie, alors que la reprise de l'exercice l'augmente.

Chez la femme, la créatinurie n'est pas rare et KEPLER et BOOTHBY la rencontrent dans 14 % des sujets. La créatinurie est de règle pendant la grossesse et augmente généralement avec le cours de la gestation ; elle persiste pendant la durée des couches et disparaît ensuite progressivement. La créatinurie ne semble pas être en rapport avec la menstruation. Chez la femme elle n'est pas liée comme cela avait été longtemps affirmé, à une insuffisance de développement musculaire ; HODGSON et LEWIS ont, en effet montré que des femmes athlètes présentent également de la créatinurie. Mais chez ces femmes à musculature très développée, la créatinine des urines est augmentée et le coefficient de créatinine par kilogramme peut atteindre le coefficient moyen de l'homme, ce qui est un argument supplémentaire en faveur d'un rapport entre la créatinurie et le fonctionnement musculaire, argument qui sépare une fois encore les métabolismes de la créatine et de la créatinine.

Chez les sujets créatinuriques, la créatine exogène n'est pas retenue et, très rapidement, on en retrouve la majeure partie dans l'urine. Les vieillards, quoique n'étant généralement pas créatinuriques sont également incapables de retenir la créatine ingérée. Ces faits ont suggéré l'idée que la capacité pour l'organisme de fixer ou de transformer la créatine est liée à la maturité sexuelle. BEUMER et FASOLD ont cherché en vain à mettre en évidence chez l'adulte, dans le foie, le testicule ou l'urine, la présence d'un ferment déshydratant capable de transformer la créatine en créatinine. SCHRIER et ZWARENSTEIN [2 et 3] montrent cependant que chez le lapin castré, mâle ou femelle, après plusieurs mois, la créatinurie est augmentée. BEUMER et FASOLD, puis BUHLER, ont essayé en vain de rendre les enfants plus tolérants à la créatine exogène par injection d'hormones sexuelles. L'influence de la maturité sexuelle sur la créatinurie et sur la tolérance à la créatine exogène est d'ailleurs prouvée par les nombreux exemples suivants. Un enfant de 5 ans

présentant un développement précoce des organes sexuels bien qu'avec des testicules infantiles (macrogénitosomie précoce) a de la créatinurie, tandis qu'une petite fille de 8 ans, réglée depuis 2 ans déjà, ne présente pas de créatinurie, elle est aussi tolérante que l'adulte à la créatine exogène (BEUMER et FASOLD). Chez les eunuques, la créatinurie est moins fréquente qu'il avait été dit (VEDEL, PUECH et LANG ; SHEN-TSUN-CHEE et KUO-HAO-LIN) mais les eunuques et les castrats rejettent la créatine exogène aussi complètement que les enfants et les vieillards (REMEN, [1 et 2]). Les femmes hystérectomisées éliminent aussi la créatine exogène, mais leur tolérance à cette substance peut être augmentée par emploi de folliculine (REMEN, [3]). Chez les femmes normales, au contraire, la folliculine est susceptible d'augmenter la créatinurie (MUHLBOCK et KAUFMANN [2] ; BRENTANO [2] ; ABDERHALDEN et BUADZE [5]). Les rapports entre la tolérance à la créatine et le fonctionnement sexuel ne sont évidemment pas assez nettement établis pour permettre de juger la valeur fonctionnelle de l'ovaire d'après un test à la créatine exogène (MUHLBOCK et KAUFMANN [4]).

Le fonctionnement des glandes endocrines autres que les glandes sexuelles a également été mis en cause pour expliquer la créatinurie physiologique. L'extrait antéhypophysaire augmente la créatinurie du lapin normal et laisse inchangée celle du lapin castré mâle ou femelle ; l'interdépendance de l'hypophyse et des glandes sexuelles permet de comprendre ces faits (SCHRIRE et ZWARENSTEIN [2 et 3]). Pour SCHULTZE, la créatinurie de la grossesse et des couches s'expliquerait aussi par l'exagération du fonctionnement hypophysaire pendant ces périodes.

L'intervention de la thyroïde dans la créatinurie a été soutenue par BABITSCHOFF, puis par KEPLER et BOOTHBY qui montrent que la thyroïdectomie finit par faire disparaître la créatinurie. PALLADIN et SSAWRON [1], notent transitoirement ce même résultat chez le chien créatinurique, mais la créatinurie finit par reprendre, quoique à un taux inférieur au taux initial. ABELIN et SPICHTIN ont montré que chez le rat, la créatine du muscle et du foie peut être abaissée par l'extrait thyroïdien, tandis qu'ABDERHALDEN et BUADZE [3] avaient montré que la thyroxine additionnée d'histidine augmentait la teneur en créatine des pulpes d'organes.

La créatinurie de l'enfant ne serait pas modifiée à l'encontre de celle de l'adulte, par l'extrait thyroïdien. Ce fait a suggéré l'idée

de l'intervention antagoniste du thymus dans ces cas. De fait, la thyrectomie a parfois abouti, chez la femme, à la cessation de la créatinurie (LYDIA-PALLADINA in PALLADIN et SSAWRON [1]) et BERNHARDT a pu faire disparaître, par irradiation du thymus, la créatinurie accompagnant une myasthénie.

Que la créatinurie physiologique soit sous l'influence des glandes endocrines et particulièrement des glandes sexuelles comme on tend à l'admettre actuellement, ne donne pas les raisons qui rendent l'organisme impuissant à retenir la créatine. L'hypothèse selon laquelle les individus créatinuriques ne pourraient pas utiliser la créatine a dû être rejetée, la teneur en créatine par unité de poids variant assez peu avec l'âge des sujets. L'ingestion par l'adulte d'une grande quantité de créatine ne modifie pas sensiblement la phosphaturie, ce qui rend improbable la formation de phosphagène aux dépens de la créatine ingérée ; aussi la créatinurie ne peut-elle s'expliquer par l'impossibilité où serait l'enfant de fixer la créatine à l'état de phosphagène. MOSCHINI [2] a montré chez la grenouille qu'une injection de créatine, même combinée à une injection d'insuline qui diminue la phosphaturie, n'aboutit pas à une formation de phosphagène supplémentaire. Pour FASOLD et LOESCHKE, les expériences, par exemple celles de BROWN et IMRIE [2 et 3]) dans lesquelles on a voulu voir des variations concomitantes de la phosphaturie et de la créatinurie sont erronées, faute d'avoir observé combien l'élimination des phosphates était sous la dépendance de la quantité d'eau ingérée.

Un autre mécanisme pour expliquer la créatinurie est suggéré par ROSE, ELLIS et HELMING. Ces auteurs ont noté qu'après des ingestions longtemps prolongées de créatine, un homme et une femme transformaient une même quantité de ce corps en créatinine, mais que la quantité de créatine rejetée en nature par la femme était bien supérieure à celle que rejetait l'homme. ROSE croit que la créatine pourrait être catabolisée par deux processus distincts, l'un identique chez la femme et chez l'homme conduit à la créatinine ; l'autre, plus actif chez l'homme que chez la femme conduirait à un produit de déchet ou d'anabolisme non encore identifié.

HUNTER propose judicieusement d'admettre que les sujets créatinuriques étant particulièrement intolérants à la créatine exogène, sont également intolérants à la créatine dont ils font la synthèse : le degré de saturation en créatine de leur musculature,

dont les expériences de CHANUTIN et BEARD décrites plus haut ont démontré l'existence, serait particulièrement bas. Or, chez les sujets créatinuriques, la synthèse de la créatine est sans doute particulièrement intense, car elle est liée au métabolisme azoté ; les enfants et les femmes enceintes ont, les uns, un métabolisme général intense, les autres un métabolisme perturbé par les exigences de la croissance du fœtus.

En résumé, synthèse abondante de créatine, organisme incapable de fixer la créatine au delà d'un taux de saturation relativement bas, seraient les deux facteurs, sans doute influençables par le fonctionnement endocrinien, qui conditionneraient la créatinurie physiologique.

Créatinuries pathologiques. — Il peut apparaître de la créatine dans l'urine au cours de diverses affections, mais la créatinurie conserve, dans ce cas encore, ses caractères d'inconstance et d'irrégularité qui caractérisaient déjà les créatinuries physiologiques.

La fièvre, quelle que soit son origine, est un symptôme dans lequel il n'est pas rare de rencontrer de la créatinurie. SALVIOLI prétend même que la fièvre s'accompagne toujours, mais pas forcément pendant toute son évolution, d'une certaine créatinurie. Dans nos expériences, ayant porté sur des malades impaludés, il nous a été donné souvent d'observer des accès fébriles entiers ne s'accompagnant d'aucune créatinurie appréciable avec certitude, alors que d'autres accès, chez le même malade s'accompagnaient d'une créatinurie élevée.

Les affections de la thyroïde, le goître exophtalmique et l'adénome thyroïdien en particulier, s'accompagnent souvent de créatinurie. La créatinurie de la maladie de Basedow est augmentée par l'extrait thyroïdien, diminuée par l'insuline (ISHIKAWA) et par le traitement iodé (PALMER) ; sa valeur n'est pas proportionnelle à la gravité de la maladie (EIMER [4]).

Le diabète s'accompagne fréquemment de créatinurie : la différence que BURGER et MACHWITZ ont voulu marquer entre le diabète avec acidose qui s'accompagnerait de créatinurie et le diabète sans acidose ou la créatinurie n'existerait pas, paraît abusive.

Occasionnellement, on a pu signaler des créatinuries dans l'épilepsie, certains ictères, la leucémie..., etc... (BRENTANO [3]).

Mais c'est surtout dans les myopathies que la créatinurie est fré-

quente et abondante ; dans ces maladies, elle prend une importance clinique considérable depuis ces dernières années, car elle sert de contrôle à l'efficacité des traitements. La question sera étudiée dans le chapitre réservé à la pathologie. La créatinurie est constante chez les Parkinsoniens (MAGEE), elle serait proportionnelle au degré de rigidité musculaire présenté par ces malades (HIRST et IMRIE). Dans les phases avancées des Trichinoses, la créatinurie est de règle (MARKOWICZ et BOCK), mais ces cas s'accompagnent généralement de fièvre, de sorte qu'il est impossible de décider si la créatinurie est le fait de la fièvre ou celui de l'altération des muscles.

En somme, les créatinuries pathologiques se rencontrent surtout dans la fièvre, l'hyperthyroïdisme, le diabète et les myopathies, ce qui montre à nouveau les rapports possibles de la créatinurie avec les troubles du métabolisme et avec les troubles de la composition du tissu musculaire.

Créatinuries expérimentales. — Sous ce titre, nous rangeons l'étude des agents provoquant la créatinurie, et celle des agents susceptibles de modifier de façon systématique une créatinurie physiologique préexistante. Nous avons déjà fait remarquer qu'il était opportun d'étudier les variations de la créatinurie sur des sujets habituellement créatinuriques, puisque les sujets normaux sont capables de faire disparaître la créatine exogène sans qu'il soit possible de la retrouver.

L'ingestion ou l'injection de créatine produit de la créatinurie chez l'enfant, chez le vieillard, chez les sujets n'étant pas en état de maturité sexuelle. Chez l'adulte, il faut administrer des doses élevées de créatine pour provoquer de la créatinurie. Ces diverses créatinuries ont déjà été étudiées, soit à propos de la créatinurie physiologique, soit à propos des effets des ingestions de créatine.

Le jeûne provoque une créatinurie, qui est généralement persistante ; sa valeur va en augmentant au fur et à mesure que le jeûne se prolonge (HOWE, MATTILL et HAWK). La créatininurie diminue parallèlement et dans les périodes terminales du jeûne, la créatinurie l'emporte sur la créatininurie. Ce point jouissait d'une importance particulière aux yeux des anciens auteurs tels que CATHCART qui attribuaient la créatinurie à un défaut de déshydratation de la créatine dû à un catabolisme protidique intense. Le « croisement » des 2 courbes représentatives de la créatinurie et

de la créatininurie avait alors une importance pronostique considérable et indiquait que la mort de l'animal était prochaine. Il semble plutôt, actuellement que la chute de la créatininurie soit à rapporter à la perte de poids de l'animal ou à la diminution de son fonctionnement musculaire. D'ailleurs, pendant une longue période du jeûne, la créatininurie totale est supérieure à la valeur qu'elle présentait initialement, ce qui montre avec évidence qu'au cours du jeûne une quantité supplémentaire de créatine est libérée.

Par quel mécanisme la créatinurie est-elle augmentée ? MYERS et FINE avaient prétendu que la créatine rejetée provenait de la désintégration des muscles au cours du jeûne. Cette hypothèse est rendue peu probable par les travaux récents. CHANUTIN et SHEARER ont établi que la teneur du muscle en créatine par unité de poids varie peu au cours du jeûne et TERROINE et coll. [11] montrent que le rapport de la créatine à l'azote total reste constamment plus élevé dans l'urine que dans le muscle. Dans ces conditions, la créatine libérée par la désintégration du tissu musculaire est sûrement insuffisante pour expliquer la totalité de la créatinurie et l'évidence d'une formation accrue de créatine s'impose, ainsi que l'avaient déjà présumé MENDEL et ROSE ; BENEDICT ; CHANUTIN..., etc...

TERROINE et coll. [6] font remarquer, qu'au cours du jeûne, la créatinurie augmente proportionnellement à la valeur de l'azote total de l'urine ; ils suggèrent que la créatine formée en excès est liée au catabolisme protéique. Le travail tout récent de PARISSET confirme cette manière de voir ; il montre, en effet, que les quantités totales de créatine et d'azote total excrétées pendant toute la durée du jeûne forment un rapport qui est sensiblement le même pour plusieurs animaux d'une même espèce, ce qui indiquerait que la créatine provient bien du catabolisme protéique endogène.

BRAND et HARRIS [1] appliquant leur idée selon laquelle la créatine dérive du glycocolle, supposent que dans le jeûne la créatine est formée par destruction des tissus riches en glycocolle, tels que le tissu osseux.

TERROINE et coll. [6] ont attiré l'attention sur ce que la date d'apparition de la créatinurie au cours du jeûne et son importance étaient sous la dépendance de l'alimentation antérieure des sujets en expérience. Par emploi d'une alimentation particulièrement riche avant le jeûne, l'animal peut constituer des réserves telles,

que les premiers jours du jeûne représentent une consommation endogène du même ordre que celle qui résulterait d'une alimentation composée de viande grasse.

La créatinurie du jeûne cesse par la reprise de l'alimentation normale, mais on a cherché à tirer des renseignements sur l'origine de la créatinurie en déterminant quel aliment il suffisait de donner exclusivement pour faire cesser la créatinurie. La reprise d'une alimentation protéique après le jeûne arrête, selon les uns, augmente, selon les autres, la créatinurie ; les premiers expliqueraient ce phénomène par une action directe des protéides ou par leur transformation indirecte en glucides, ceux-ci arrêtant la créatinurie ; au contraire, les auteurs qui voient augmenter la créatinurie après reprise de l'alimentation protéidique, trouvent en cela une raison de plus en faveur d'une origine protéidique de la créatinurie. Il semble bien que ce soit à cette dernière thèse qu'il se faille rallier et les expériences de RAPINESI ne laissent guère de place au doute : non seulement la reprise de l'alimentation protéidique après le jeûne augmente la créatinurie, mais l'injection de peptones aboutit au même résultat.

Une alimentation lipidique après le jeûne ne modifie pas la créatinurie. Au contraire, une alimentation glucidique diminue, puis fait disparaître la créatinurie causée par le jeûne. Tous les auteurs sont d'accord sur ce point ; mais les interprétations divergent. Les glucides permettent-ils une meilleure combustion de la créatine synthétisée dans l'organisme, ou au contraire, la production de créatine est-elle diminuée lorsque l'organisme reçoit une alimentation riche en glucides ? L'étude de l'action des régimes exclusifs sur la créatinurie peut donner la solution de ce problème.

La prolongation d'un régime glucidique calculé de façon à maintenir l'organisme au niveau de sa dépense azotée endogène minima est capable de faire disparaître entièrement la créatinurie physiologique ; le remplacement des glucides par des protéides dans l'alimentation fait réapparaître la créatinurie (TERROINE et coll. [10 et 13]). GAROT [2] montre qu'un régime dépourvu de protéides diminue la créatinurie du nourrisson de 50 à 90 %. Les expériences de BOLLMANN [1 et 2] conduisent à des résultats très différents. BOLLMANN montre en effet, qu'un régime très fortement protéidique diminue la créatinurie et que sa prolongation aboutit à une augmentation de la créatinine urinaire, fait doublement déconcer-

tant et qui aurait besoin, pour être définitivement admis d'être confirmé par des expériences plus nombreuses. TERROINE et coll. [7] ont montré, en outre, que l'importance de la créatinurie est proportionnelle à l'azote total urinaire contingent (1) : plus un protéide est assimilable par l'organisme, moins la créatinurie est intense. Si l'alimentation est constituée par une seule substance protéique, la créatine et l'azote contingent total seront dans l'urine dans un rapport défini dont la valeur dépend de la nature de la protéine ingérée (TERROINE et coll. [8]). Ce dernier fait laisse à penser que les divers acides aminés constituant la molécule du protéide n'ont pas la même valeur créatinogène, ce qui est un retour aux idées de MAC COLLUM et GROSS, STEENBOCK et GROSS. Enfin, l'administration d'acide benzoïque, de phlorizoside ou de phosphore provoque la créatinurie ; or ces trois substances semblent bien n'avoir comme tout caractère commun que d'augmenter considérablement l'azote total urinaire (TERROINE et coll. [6]). Ce faisceau d'expériences, dues surtout à TERROINE, met en évidence de façon indubitable que la créatinurie est en relation avec la destruction des protéides dans l'organisme.

Une autre série d'expériences, dues surtout à BRENTANO, lie l'apparition de la créatinurie à la disparition du glycogène musculaire. BRENTANO met en évidence la disparition du glycogène musculaire par le fait qu'une injection d'adrénaline n'augmente plus la lactémie de façon aussi considérable qu'avant l'apparition de la créatinurie. Naturellement lorsque la créatinurie est due à l'administration d'un excès de créatine, l'épreuve à l'adrénaline montre l'hyperlactémie habituelle (WOLFF).

Les narcotiques tels que l'uréthane et le sulfate de magnésium (BRENTANO [1 et 3]) ou le chloroforme (MARONGIU), l'adrénaline, le phlorizoside, l'oxyde de carbone, le camphre aux doses convulsivantes (BRENTANO [1 et 3]) diminuent le glycogène musculaire en même temps qu'ils provoquent la créatinurie. La caféine et la théobromine, la tétrahydro β naphthylamine, l'acide cyanhydrique et l'acétonitrile ont cette même double action (BRENTANO [2]). La thyroxine (2 à 3 mg. par kg.), l'extrait thyroïdien agissent de

(1) TERROINE [13] oppose aux notions classiques de métabolisme azoté endogène et exogène, celles de métabolisme azoté spécifique et contingent ; le premier est mesuré par l'élimination urinaire azotée minima que peut présenter un organisme, le deuxième est mesuré par l'azote total urinaire diminué de la dépense azotée minima.

même (BRENTANO [2] ; EIMER [4]). La folliculine abaisserait le glycogène musculaire aux doses où elle provoque la créatinurie (BRENTANO [2]). L'insuline diminue la créatinurie physiologique des sujets normaux ; ce fait signalé par CORBIA, montre encore une relation entre le métabolisme glucidique et l'excrétion de la créatine.

L'acidose a été considérée par certains auteurs, par UNDERHILL notamment, comme le facteur susceptible de provoquer la créatinurie. RIESSER et BRENTANO, étudiant cette hypothèse, montrent que les injections sous-cutanées d'agents acidogènes comme le chlorure d'ammonium ou le phosphate monoammonique, provoquent souvent mais non constamment de la créatinurie, et celle-ci n'est pas proportionnelle au pH ; des résultats analogues sont obtenus par TERROINE et coll. [12] et par HANEL. L'alcalose bien loin d'arrêter la créatinurie serait parfois capable de la déclencher.

Certains agents provoquant la créatinurie sont de nature trop complexe pour qu'il soit possible, actuellement de les ranger dans les catégories précédentes. La pancréatectomie augmente la créatinurie (CORBIA) ; la splénectomie la diminue transitoirement (MARONGIU). L'ablation de l'une des surrénales avec destruction *in situ* de la presque totalité de l'autre entraîne une créatinurie durable avec diminution de la créatininurie (ROUX et TAILLANDIER). Les brûlures expérimentales étendues effectuées par CIMINO sur le lapin ont abouti à la production d'une forte créatinurie qui persiste jusqu'à la mort de l'animal ou s'amende en cas de guérison.

En résumé, l'étude de la créatinurie expérimentale montre que ce phénomène peut être obtenu dans le jeûne total et par un assez grand nombre d'agents qui tous amènent la diminution du glycogène musculaire. La créatinurie dépend dans une large mesure de l'excrétion azotée contingente de l'urine et varie dans le même sens qu'elle. La créatinurie peut être annulée par emploi de régimes glucidiques appropriés qui réduisent au minimum la dépense azotée de l'organisme. La créatinurie est donc liée à la dégradation de certains protéides endogènes ou exogènes.

4^o LE MÉTABOLISME DE LA CRÉATINE.

Ayant analysé dans les pages qui précèdent les éléments conditionnant le métabolisme de la créatine, il reste à essayer d'en présenter une synthèse qui tienne compte des faits paraissant les mieux établis.

L'alimentation normale apporte aux animaux carnivores une certaine quantité de créatine dont on ignore si elle est fixée par l'organisme ou si elle est détruite. La créatine surajoutée est en partie fixée dans le foie et dans les muscles, elle est en partie rejetée dans l'urine quelquefois partiellement à l'état de créatinine ; une fraction importante de la créatine ingérée échappe à l'analyse ; elle est peut-être éliminée par la voie intestinale.

L'organisme sait réaliser la synthèse de la créatine ; il emploie probablement à cet effet l'arginine, l'histidine ou certaines purines d'une part, le glycocolle, la choline ou la bétaine d'autre part. Le lieu où s'effectue cette synthèse est inconnu.

La créatine est surtout répandue dans les muscles et aussi dans le système nerveux ; combinée partiellement à l'état de phosphagène, elle joue un rôle prépondérant dans la biochimie de ces tissus. La créatine existe également dans le sang ; la créatinémie varie relativement peu dans les diverses circonstances physiologiques ou pathologiques. La créatine ne passe généralement pas dans l'urine ; lorsqu'il y a créaturie, le mécanisme d'excrétion de la créatine est encore ignoré.

Il existe une créaturie physiologique liée sans doute à un développement sexuel insuffisant (enfants, vieillards) qui s'accompagne d'un manque de tolérance à la créatine ingérée. L'organisme serait voisin de sa saturation en créatine, en même temps que la synthèse de ce corps serait accrue grâce à un métabolisme augmenté ou perturbé. Les créaturies pathologiques coïncident souvent avec des troubles du métabolisme (fièvre, états thyroïdiens). Les créaturies des myopathiques sont sans doute attribuables au défaut de fixation de créatine sur un tissu musculaire désintégré. L'expérience a prouvé que les créaturies pouvaient être inhibées par emploi de régimes glucidiques réduisant au minimum le catabolisme endogène des protéides. Les créaturies coïncident souvent avec une diminution du glycogène musculaire.

L'importance de la créatinurie est en relation avec l'intensité du catabolisme protéique contingent. La production de créatine pourrait être en partie liée au métabolisme purique dont un des aboutissants serait l'acide urique et l'autre la créatine.

Relations entre le métabolisme de la créatine et celui de la créatinine.

Nous avons séparé, pour en faire plus commodément l'étude, le métabolisme de la créatine de celui de la créatinine ; cherchons maintenant à mettre en évidence leurs interrelations.

Le métabolisme de la créatine semble entièrement indépendant de celui de la créatinine. La transformation dans l'organisme de ce dernier corps en son produit d'hydratation a bien été signalée autrefois, mais elle n'a jamais été sérieusement confirmée ; il est très improbable qu'elle existe chez le sujet normal.

Au contraire, le métabolisme de la créatinine présente des rapports avec celui de la créatine. A l'état normal, il semble certain que la créatine est le précurseur immédiat de son anhydride, que l'on imagine la transformation comme un témoin de l'activité musculaire, ou comme un banal phénomène d'équilibre chimique, ou encore comme résultant de la décomposition de dérivés de la créatine labiles et facilement cyclisables. Dans les cas expérimentaux, la transformation possible de la créatine administrée en excès en créatinine, ne fait plus de doute ; elle s'effectue lentement.

Mais il semble que là s'arrêtent les rapports entre les deux métabolismes. Le prétendu « balancement » entre les excréta de créatinine et de créatine de manière à laisser constante la créatinine totale doit avoir été le fait de coïncidences plus ou moins rigoureusement vérifiées qui ont paru précieuses lorsqu'une augmentation de la synthèse de la créatine *in vivo* pouvait encore être contestée.

Ainsi, à l'état normal, la créatinine provient probablement d'une transformation active de la créatine. Une fois formées, les substances créatiniques ont des métabolismes entièrement distincts l'un de l'autre.

TROISIÈME PARTIE

LES CORPS CRÉATINIQUES DANS LES CAS PATHOLOGIQUES

Dans cette dernière partie de notre étude, nous groupons les observations dont nous avons déjà fait usage et nous les complétons de façon à mettre en évidence les renseignements que l'étude du métabolisme créatinique peut actuellement donner au médecin clinicien. Ces renseignements sont surtout importants dans la pathologie rénale ; c'est pourquoi nous étudions d'abord les corps créatiniques dans les affections du rein. Nous étudions ensuite les affections du muscle ; au cours de certaines d'entre elles l'étude systématique de la créatinurie a permis d'instituer une thérapeutique souvent active et d'en contrôler les effets. L'étude du métabolisme de la créatine et de la créatinine présente également un certain intérêt au cours des affections de la glande thyroïde, aussi signalons nous rapidement les principaux travaux effectués sur ce sujet. Dans la plupart des autres domaines de la pathologie, les variations du métabolisme de la créatine et de la créatinine sont rares et ne paraissent pas présenter actuellement une signification clinique importante.

I. — Affections des reins.

Tous les auteurs sont d'accord, depuis FOLIN, pour signaler une augmentation de la créatininémie comme étant de règle dans les néphrites. La question débattue au cours de ces dernières années a été de savoir si les indications fournies par la créatininémie étaient fidèles et si les résultats présentaient une valeur diagnostique ou pronostique utilisable en clinique. Pour MENASCI, les indications que donne le dosage de la créatinine dans le sang sont peu nettes ;

la persistance d'une créatininémie élevée est d'un fâcheux pronostic; CRAWFORD confirme cette manière de voir et assure qu'au-dessus de 50 mg. par litre, la créatininémie indique une néphrite grave. Il semble que dans l'immense majorité des cas, l'urée sanguine et la créatininémie évoluent parallèlement et la statistique de PATCH et RABINOWITCH qui porte sur 5.000 cas montre peu d'exemples de créatininémie élevée avec azotémie normale ou vice-versa. En cas de discordance entre les indications fournies par l'urée et la créatinine sanguines, la première de ces valeurs serait un indice plus sûr d'après ROLANDO, tandis que la deuxième est préférable aux yeux de SAHEKI. Si la créatininémie est faible dans une néphrite, le pronostic doit-être considéré comme favorable, même si l'azotémie est augmentée (SIMICI, VLADESCO, BIBESCO, et POPESCO). HUBBARD affirme que si les variations de l'urée sanguine sont plus rapides que celles de la créatinine, il ne lui est pas arrivé, en 8 ans, de voir l'urée augmenter dans le sang d'un malade, sans voir la créatininémie augmenter aussi; le rein n'est pas plus perméable à l'urée qu'à la créatinine.

DEROT tire les conclusions suivantes de son important travail sur la créatininémie au cours des néphrites : dans les néphrites aiguës, la détermination de la créatininémie est sans intérêt, car elle ne fait que suivre l'évolution des lésions et régresse si l'évolution a été favorable. Dans les néphrites chroniques, si l'urée sanguine est augmentée et la créatinémie normale, le pronostic est favorable; l'urée diminuera souvent spontanément ou à cause du régime, c'est alors la créatininémie, et non l'azotémie qui règle le pronostic, d'où l'intérêt du dosage de la créatinine sanguine chez les petits azotémiques. Dans les néphrites chroniques où la créatininémie est élevée, l'azotémie est également élevée et leurs variations sont parallèles. DEROT n'a pas noté de dissociation dans ces derniers cas. DIAS, pourtant, rapporte un cas caractéristique de dissociations avec créatininémie élevée; l'urée passa de 1,2 g. par litre à 0, 3 g. tandis que la créatininémie augmentait de 50 à 350 mg. par litre.

Au lieu de comparer la créatininurie à l'azotémie, certains auteurs, tels KAFIEWA, l'ont comparée à l'azote résiduel. La statistique de LICKINT porte sur un millier de cas; en moyenne, le parallélisme entre ces deux grandeurs est parfait, mais certaines exceptions à cette règle sont particulièrement frappantes. C'est ainsi

que pour un azote résiduel de 0,30 g. on trouve une créatininémie de 7,1 et une autre de 40 mg. par litre ; pour une même créatininémie de 23 mg. par litre, on note un azote résiduel de 0,2 g. chez un malade et un azote résiduel de 1,6 g. par litre chez un autre.

La créatininurie dans les néphrites est généralement diminuée et inférieure au chiffre de 0,8 g. par jour qui constitue le minimum d'excrétion chez les sujets normaux. Souvent la créatininurie baisse à 0,4 et même 0,2 g. par jour ; 48 heures avant sa mort, un néphritique a excrété 0,03 g. de créatinine dans la journée (CRAWFORD).

Dans le liquide céphalo-rachidien des néphritiques, les teneurs en créatinine et en créatine, tout en restant inférieures à celles du sang, en suivent régulièrement les variations (GAVRILA).

Le suc gastrique et les vomissements des néphritiques sont riches en créatinine (10 à 80 mg. par litre d'après SIMICI, VLADESCO, BIBESCO et POPESCO).

La créatininurie est également augmentée dans les rétentions d'urine des prostatiques (ROLANDO ; CANTAROW et DAVIS ; DEROT), dans la rétention post-opératoire (BOUKOVALA), dans les anuries (DE FAVENTO). Dans toutes ces affections les taux de l'urée et de la créatinine varient généralement parallèlement.

La créatine du sang serait abaissée dans les hypertensions pâles, tandis que dans les hypertensions pléthoriques, ce serait surtout la « pseudocréatine » (« chromogène ») qui serait abaissée (BOHN).

Dans les lésions tuberculeuses bilatérales des reins, la créatininémie est très augmentée, tandis que dans les lésions unilatérales la créatininémie est inchangée et la créatininurie est identique dans les urines provenant du rein sain et dans celles provenant du rein lésé (SAHEKI). Après l'ablation d'un rein tuberculeux, si la créatininémie augmente, le pronostic est mauvais, même si l'urée sanguine reste stationnaire.

La valeur fonctionnelle des reins peut également être établie par l'étude de la surcharge en créatinine. NEUBAUER avait préconisé cette méthode, qui a été reprise récemment par BRANDT-REHBERG et bon nombre de cliniciens.

HOLTEN et BRANDT-REHBERG ; TILGREN et HAKANSON, font ingérer 3 g. de créatinine au sujet à jeun ; les urines sont recueil-

lies au bout d'une et de deux heures et des prises de sang effectuées à ces moments. La valeur du filtrat glomérulaire est calculée : $G. F. = \frac{V}{60} \cdot \frac{U}{P}$ où P. représente la moyenne des créatininémies déterminées sur chacune des deux prises de sang, et U, la créatininurie déterminée dans le volume V d'urine excrété pendant la deuxième heure. NAKAZAWA et KUSAKARI opèrent plus simplement sur les urines et le sang recueillis 1 heure après ingestion de 1 g. de créatinine ; JOLLIFFE et SMITH préfèrent une injection sous-cutanée de 0,5 g. de créatinine. SHANNON, JOLLIFFE et SMITH rapportent leurs résultats à la créatinine vraie, c'est-à-dire diminuée des substances chromogéniques non adsorbables sur réactif de Lloyd.

YAGO a proposé l'emploi d'un test de la valeur fonctionnelle du rein basé sur le fait qu'après ingestion ou injection de 0,25 g. de créatinine, un sujet dont les reins sont malades élimine ce corps plus lentement et moins complètement qu'un sujet normal. La séparation des urines permettrait même de comparer la valeur fonctionnelle des deux reins d'un malade.

En résumé, la créatininémie est généralement augmentée dans le cours des néphrites parallèlement au taux de l'urée. Sa détermination est surtout utile chez les petits azotémiques où elle permet un pronostic plus sûr que le dosage d'urée. L'épreuve de la surcharge en créatinine donne de bonnes indications sur la valeur fonctionnelle des reins.

II. — Affections des muscles.

En raison de la répartition prédominante de la créatine dans les muscles et en raison du rôle qui leur a été attribué dans le métabolisme de cette substance, il n'est pas étonnant que le métabolisme des corps créatiniques ait été depuis longtemps l'objet d'observations dans les diverses affections des muscles. HUNTER, dans sa monographie indique que nombre d'auteurs ont mis en évidence de la créatinurie dans les atrophies et les dystrophies musculaires progressives, dans la sclérose latérale amyotrophique, dans les atrophies secondaires à l'apoplexie, à la poliomyélite antérieure aiguë. Dans ces diverses maladies, la créatininurie est voisine ou un peu inférieure à la normale ; les sujets sont très peu tolérants à la créatine exogène. Récemment, BRAND et HARRIS [1], Bo-

DANSKY et SCHWAB signalent l'absence de créatinurie dans la myosite ossifiante, tandis que BODANSKY, SCHWAB et BRINDLEY montrent qu'il existe une forte créatinurie dans les myosites fibreuses. Les myopathies pseudohypertrophiques s'accompagnent aussi de créatinurie (BRAND, HARRIS, SANDBERG et RINGER).

MOSBERG a montré que, dans les dystrophies musculaires progressives, la créatininurie et la créatininémie étaient abaissées. Les faibles concentrations de la créatinine dans le sang et l'urine jointes à la forte excrétion de créatine faisaient présager de la déficience de cette dernière substance dans l'organisme. Partant de l'idée que le glyocolle favoriserait la synthèse de la créatine présumée déficiente, THOMAS, MILHORAT et TECHNER [2] font ingérer de fortes quantités de cet amino-acide à des malades atteints de dystrophies musculaires progressives. Les améliorations cliniques signalées font éclore toute une série d'observations qui, dans l'ensemble, confirment les résultats de THOMAS : MILHORAT ; KOSTAKOW ; KOSTAKOW et SLAUCK, SLAUCK... Certains cliniciens ont fait porter leurs observations sur d'autres myopathies. L'atrophie musculaire progressive serait souvent améliorée par le glyocolle (BEARD et TRIPOLI ; CHANUTIN, BUTT et ROYSTER, auto-observation du D^r H..., ainsi que certaines myasthénies paralytiques (REMEN [4 et 5] ; BOOTHBY) et certaines myosites (REINHOLD et coll.). La cure de glyocolle doit être prolongée plusieurs semaines et l'amélioration qu'elle apporte cesse peu de temps après la fin de la cure. La dose de glyocolle varie de 10 à 20 g. par jour. La gélatine ou l'extrait de bœuf seraient d'utiles adjuvants de la cure, car le prix élevé du glyocolle s'oppose à la généralisation et à la continuité de son emploi (REINHOLD et coll.). Les améliorations apportées par la cure sont subjectives et objectives ou n'ont quelquefois qu'un seul de ces deux caractères (FAURE-BEAULIEU et WAHL ; REINHOLD et coll.). Lorsque l'examen anatomo-pathologique du muscle a pu être pratiqué, il a été constaté de sérieuses améliorations ; généralement, on ne trouve plus dans le muscle que des fibres tout à fait saines ou tout à fait altérées, la cure aurait ramené à leur état normal les fibres qui n'avaient subi qu'une dégénérescence partielle (MILHORAT).

L'administration de glyocolle augmente d'abord très fortement la créatinurie ; cette augmentation ne correspond pourtant à la transformation éventuelle en créatine que d'une minime pro-

portion du glycocolle ingéré (1 à 8 %). Puis, au bout de quelques semaines, la créatinurie diminue progressivement en même temps que la créatininurie augmente. Peu de semaines après la fin du traitement au glycocolle, la créatinurie et la créatininurie reprennent leur valeur initiale et la cure doit être recommencée. L'action de la créatine elle-même serait aussi favorable que celle du glycocolle dans le traitement des atrophies musculaires progressives (CHANUTIN, BUTT et ROYSTER). L'acide glutamique pourrait également être substitué au glycocolle (BEARD et TRIPOLI).

Par quel mécanisme l'action bienfaisante du glycocolle s'exerce-t-elle ? Il n'est pas possible actuellement de le préciser. On est tenté de croire que la formation accrue de créatine que provoque le glycocolle aboutit à une fixation plus grande de créatine dans le muscle, facilite son fonctionnement et permet indirectement sa restauration. On sait que la créatine musculaire est abaissée dans certaines myosites (BODANSKY, SCHWAB et BRINDLEY ; ROSENOW) mais il n'a pu être effectué de dosages de la créatine musculaire avant et après la cure de sorte qu'on ignore si la créatine néoformée s'est fixée ou non sur le muscle.

La créatininurie a été étudiée dans quelques affections qui intéressent le fonctionnement musculaire. D'après PAKOZDY [1] la créatininurie des Parkinsoniens serait normale ou un peu augmentée. Elle s'élèverait lorsque la maladie présente une aggravation brusque. La créatinurie est constante chez ces malades (HIRST et IMRIE) et proportionnelle à la gravité de leur état. GRZYCKI [4 et 5] rapporte que dans 2 cas de tétanos chez le cheval, la créatininurie a été notablement augmentée.

En résumé, nombre de myopathies s'accompagnent de créatinurie. C'est vraisemblablement à l'augmentation de la synthèse de la créatine provoquée par le glycocolle que cette substance doit d'être un des médicaments des myopathies les moins inefficaces et les moins décevants.

III. — Affections de la thyroïde.

C'est surtout dans la maladie de Basedow que le métabolisme de la créatine et de la créatinine a été étudié. La créatinurie y est la règle ; la statistique de KEPLER et BOOTHBY indique en effet qu'il y a peu de Basedowiens non traités qui ne présentent de

créatinurie. Le traitement à l'iode d'après ces mêmes auteurs et d'après PALMER [1 et 2]; PALMER et coll., diminue la créatinurie ; parmi les Basedowiens traités, le pourcentage de créatinuriques tombe à 61 %. EIMER [2 et 4]; signale que la valeur de la créatinurie n'est pas proportionnelle à la gravité de la maladie et qu'elle subsiste malgré une alimentation riche en glucides. La créatininurie est abaissée dans la maladie de Basedow. FELDMANN et WILHELM ; HEDRICH ; GUHR ; EIMER ont remarqué que la créatininurie variait en sens inverse du métabolisme basal. Certains de ces auteurs ont même construit des tableaux de correspondance entre le M. B. et la créatininurie de sorte que la connaissance de celle-ci éviterait de déterminer celui-là. En même temps que diminue la créatininurie, le coefficient de créatinine rapporté au poids du malade diminue également. Cette constatation n'infirmes pas l'hypothèse selon laquelle la créatinine urinaire proviendrait du fonctionnement musculaire puisque la maladie de Basedow s'accompagne d'une diminution du tonus musculaire et d'altérations anatomo-pathologiques de ces tissus (EIMER [4]).

Le Basedowien réagit généralement comme le sujet sain à l'épreuve de la surcharge en créatinine. HEDRICH emploie la technique de NEUBAUER selon laquelle les 7/10 de la quantité de créatinine supplémentaire ingérée, soit 1,5 g. doivent être rejetés en 12 heures dans l'urine. Si ce taux d'élimination est très diminué, HEDRICH en conclut que le traitement conservatif sera impuissant à améliorer le malade.

Dans l'hyperthyroïdisme, la créatinurie est également de règle.

Dans le myxœdème, la quantité de créatinine excrétée quotidiennement dans l'urine est normale (BOOTHBY, SANDIFORD et SLOSSE). La thyroïdectomie dans le traitement de la maladie de Basedow amènerait, d'après ces mêmes auteurs, une augmentation transitoire de la créatinurie, puis celle-ci s'atténuerait et la créatinurie disparaîtrait.

IV. — Affections diverses.

Le *diabète* est accompagné de créatinurie lorsqu'il y a acidose (BURGER et MACHWITZ ; KOPLOWITZ). La créatininémie des diabétiques est le plus souvent normale ; les chiffres plus élevés obtenus peuvent être dus à l'influence perturbatrice des corps cétoniques

du sang ou à l'existence d'une lésion rénale concomitante au diabète (GAVRILA, VIOR et RAMNEANTZU ; DEROT).

Chez les *arthritiques*, le métabolisme des corps créatiniques est normal ; tout au plus CAJORI, WRIGHT et STILZ signalent-ils un certain ralentissement dans l'élimination de la créatine surajoutée en fort excès, mais le taux de cette substance retenu par l'organisme est le même que chez le sujet sain. Chez les *goutteux*, non traités, ABDERHALDEN et BUADZE [4] signalent une créatininémie et une créatininurie inférieures à la normale sans doute par suite d'une formation trop considérable d'acide urique. Chez les *obèses*, le métabolisme des corps créatiniques est normal ; le coefficient de créatinine correspond, non au poids réel du sujet, mais au poids de l'individu normal, le tissu adipeux étant une surcharge qui ne joue pas de rôle dans l'excrétion de la créatinine (MAC CLUGAGE, BOOTH et EVANS).

Les affections du foie ne modifient pas profondément le métabolisme des corps créatiniques. M^{lle} WAHL a noté souvent une valeur abaissée de la créatininurie chez les hépatiques et les recherches expérimentales d'OKAMURA sur les effets de la ligature du cholédoque ont mis en évidence ce même fait. D'après DEROT ; SCHILLARI ; GAVRILA et coll., les observations anciennes seraient confirmées ; la créatininémie ne varie, dans les maladies du foie, qu'autant qu'il existe une lésion rénale concomitante. TURRIES rapporte le cas d'une cirrhose de Laënnec arrivée à la période terminale où la créatininémie était augmentée avec un taux d'urée sanguine normal ; ce fait serait dû à une lésion rénale et l'azotémie n'aurait pas augmenté par suite d'un défaut de synthèse de l'urée dans le foie ; dans ce cas, la créatininémie constitue un pronostic plus fidèle que l'azotémie.

Dans le *diabète insipide*, le métabolisme créatinique serait sensiblement normal d'après d'ANTONA, tandis que d'après PAKOZDY [2], la créatininurie est augmentée et le coefficient de créatinine est élevé ; le traitement hypophysaire, en même temps qu'il diminuerait la polyurie, diminuerait la créatininurie.

La maturité sexuelle semble dans une certaine mesure conditionner la tolérance à la créatine ; mais la détermination de la créatinurie habituelle ou du taux de rétention de la créatine ingérée ne sont pas des critères suffisants pour juger de la valeur physiologique des glandes sexuelles de l'homme ou de la femme. La

créatinurie due à l'atténuation des fonctions sexuelles peut être supprimée par emploi d'hormones sexuelles mais la créatinurie de l'enfant n'est pas sensible à l'action de ces hormones.

Les autres affections ne semblent pas avoir d'action directe sur le métabolisme des corps créatiniques ; les variations qui peuvent être observées sont généralement dues aux lésions des reins ou à la fièvre qui peuvent accompagner ou compliquer les diverses maladies.

En résumé, l'étude du métabolisme des corps créatiniques est utile au praticien dans deux ordres d'affections surtout : dans les affections du rein soit primitives, soit secondaires, la créatininémie seule ou l'épreuve à la surcharge en créatinine donnent des indications diagnostiques et pronostiques quelquefois supérieures à celles que fournissent l'azotémie. Dans certaines myopathies, l'étude de la créatinurie et de ses variations sous l'influence du traitement au glycoïde ou à la créatine présente un intérêt certain.

APPENDICE

PARTIE EXPÉRIMENTALE

VARIATIONS DE LA CRÉATININURIE DANS LES HYPERTHERMIES PROVOQUÉES

Le but de ce travail expérimental est de chercher à montrer, de façon plus précise qu'il n'a été fait jusqu'alors, que la créatinine prend son origine au cours de l'activité musculaire. Le travail augmente la créatininurie ; la fièvre ainsi que le travail mais à un moindre degré, augmente aussi l'activité musculaire. Si la fièvre augmentait la formation de créatinine proportionnellement à son intensité et à sa durée, notre hypothèse trouverait donc un début de confirmation.

Afin d'éviter autant que possible des phénomènes perturbateurs, nous avons choisi comme sujets d'expérience des sujets normaux (animaux sains) ou des hommes ne présentant pas de troubles graves de la nutrition (paralytiques généraux avec excellent état général). L'hyperthermie devait être de courte durée et permettre la comparaison des excrétions de créatinine avant, pendant et après les accès fébriles. L'impaludation artificielle nous a paru répondre à ces conditions pour notre étude sur l'homme ; l'emploi des agents pyrétogènes habituels a permis notre étude sur les animaux. Nous allons exposer successivement les résultats obtenus dans nos deux catégories d'expériences.

I. — Hyperthermie provoquée chez l'homme.

Les malades dont nous avons examiné les urines ont été impaludés par les soins de M. le Professeur BAUDOUIN auquel nous adressons ici nos remerciements pour l'obligeance qu'il nous a témoignée et pour l'intérêt particulièrement flatteur qu'il a pris à notre travail.

A partir du moment où les malades étaient impaludés, ils étaient placés au régime lacto-végétarien, de façon à éliminer autant que possible la créatine exogène et à donner au malade une alimentation acceptable, suffisamment semblable à elle-même pour qu'elle ne modifie pas sensiblement les excrétions d'un jour à l'autre. Pendant les jours d'incubation du paludisme, les urines étaient collectées ; la constance relative des excrétions de la créatinine et de l'azote total a été vérifiée. Dans quelques cas, l'urine a été récoltée toutes les 4 heures ; chez les sujets au repos depuis quelque temps et au régime, les variations de la créatininurie pendant le courant de la journée sont de faible importance. Dès que la température commence à s'élever, les urines sont collectées, toutes les 4 h. ; la température est notée au même moment. Chez certains malades, la difficulté de compréhension est telle, qu'il est impossible de les faire uriner à heure fixe. Souvent les sujets perdent leurs urines, parfois ils ont des rétentions prolongées pendant 8 et même 12 h. Dans certains cas, nous avons procédé au sondage des malades, mais cette manœuvre ne peut être renouvelée très souvent.

Voici les résultats que nous avons obtenus :

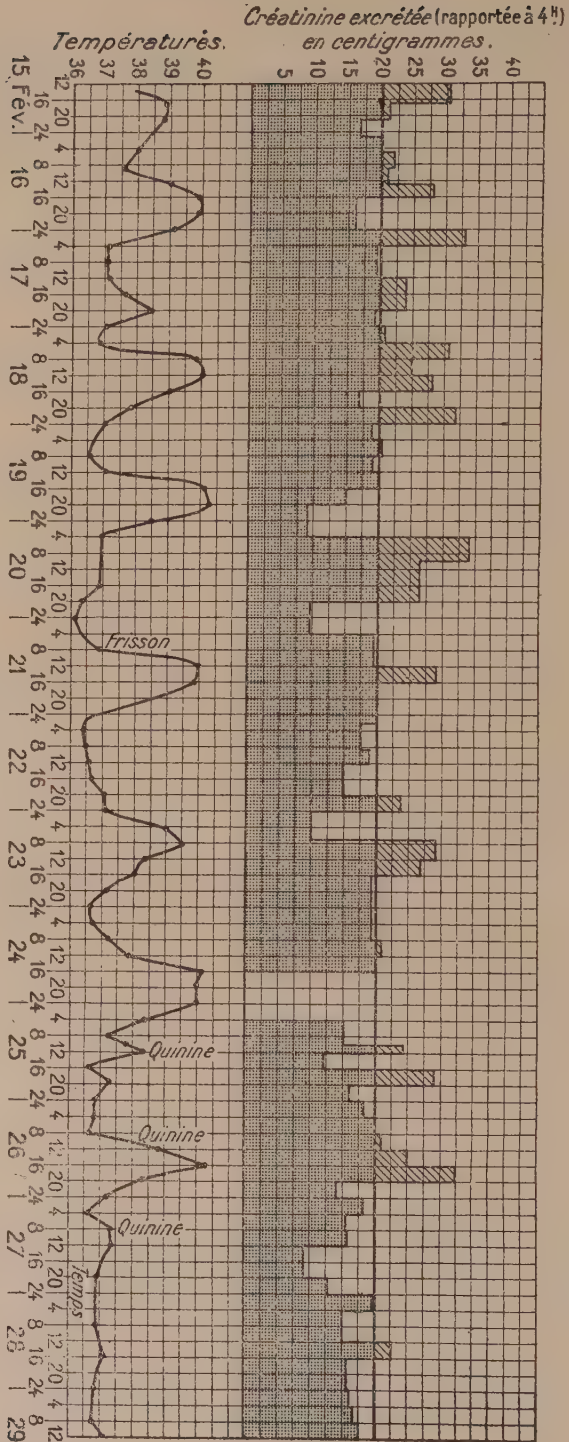
OBSERVATION N° 1.

M^{me} Gr..., Saint-Denis.

La malade est impaludée le 8 février et mise à partir de ce jour au régime lacto-végétarien. Les jours qui suivent les quantités d'urine excrétées en 24 heures sont de 1,19 g. ; 1,17 g. ; 1,35 g. et 1,07 g. soit en moyenne 1,2 g. ; la malade n'excrète habituellement pas de créatine. Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau suivant :

Dates	Heures	Températures	Volumes en cm ³	Créatinine	Créatine
				En centigrammes. dans le volume d'urine émis	
15 février	12 à 17	38,8	740 (1)	38	4
—	17 à 21	38,7	305	21	3
16 février	21 à 1	38,3	175	17	2
—	1 à 5	38	200	20	5
—	5 à 9	37,6	550	22	4
—	9 à 13	39	610	21	3
—	13 à 16	39,9	350	21	5
—	16 à 24	39,2	380	33	0
17 février	0 à 4	37	660	33	0
—	4 à 12	37,3	890	40	3
—	12 à 16	37,7	250	24	2
—	16 à 20	38,5	260	24	2
—	20 à 24	37,2	125	19	1
18 février	0 à 4	36,8	110	21	3
—	4 à 8	39,9	250	31	2
—	8 à 12	40,1	260	25	2
—	12 à 16	39,1	365	28	0
—	16 à 20	37,8	260	17	0
—	20 à 24	37,1	470	32	0
19 février	0 à 4	36,8	140	19	0
—	4 à 8	36,6	120	21	0
—	8 à 12	37,2	220	19	0
—	12 à 16	40,2	180	20	1
—	16 à 20	40,3	180	15	2
20 février	20 à 4	36,9	250	18	0
—	4 à 10	37	970	51	13
—	10 à 20	36,8	790	67	6
21 février	20 à 4	36	260	19	0
—	4 à 12	39,8	250	39	3
—	12 à 16	39,7	335	29	4
22 février	16 à 2	36,8	670	50	3
—	2 à 8,45	37	225	31	2
—	8,45 à 12	37,2	210	14	0
—	12 à 20	37,5	400	30	5
—	20 à 24	37,6	145	24	2
23 février	0 à 8	39,5	170	19	6
—	8 à 12	38,3	185	29	0
—	12 à 16	38,1	235	27	1
24 février	16 à 8	37	895	77	0
—	8 à 12	37,8	230	21	1
—	12 à 16	40,2	300	20	0
25 février	16 à 4	38,4	560	55	2
—	4 à 10	37,2	330	23	1
—	10 à 12	37,8	170	12	Pas dosé
—	12 à 16	36,6	125	12	—
—	16 à 20	37,3	560	29	—
—	20 à 24	36,8	265	16	—
26 février	0 à 4	36,8	160	18	—
—	4 à 8	36,6	170	20	—
—	8 à 12	38,8	205	21	—
—	12 à 16	40,3	240	25	—

(1) Les chiffres en italique indiquent que l'intervalle qui sépare les mictions n'est pas exactement de 4 heures.



Observation n° 1.

Le repère noir indique la valeur de la créatininurie normale chez cette malade : 1,2 g. par jour, soit 0,2 g. en 4 heures.
Dans ce graphique, comme dans les graphiques suivants, les temps sont portés en abscisses
(les chiffres indiquent les heures et les jours).

Dates	Heures	Températures	Volumés en cm ³	Créatinine	Créatine
				En centigrammes, dans le volume d'urine émis	
26 février	16 à 20	38,3	180	30	Pas dosé
—	20 à 24	37,2	290	14	—
27 février	0 à 4	36,6	190	18	—
—	4 à 8	37,4	125	16	—

De la quinine a été administrée à la malade à partir du 25 février ; après un dernier accès le 26, la température reste fixée aux environs de 37°. L'excrétion de créatinine est de 0,97 g. du 27 au 28 et de 1,07 g. du 28 au 1^{er} mars, soit des valeurs un peu plus faibles qu'au début de l'expérience.

La lecture de nos résultats et, mieux, l'examen de notre courbe montrent qu'à des oscillations de température correspondent des oscillations de la créatininurie. Mais l'augmentation de cette dernière peut correspondre soit à la montée de la fièvre (le 18 par exemple), soit à la défervescence (le 16 par exemple) ; elle est quelquefois franchement décalée par rapport à l'accès.

Les premiers accès de fièvre correspondent à une créatininurie nettement augmentée mais dans les accès suivants, les décharges de créatinine sont suivies d'une rétention compensatrice.

OBSERVATION N° 2.

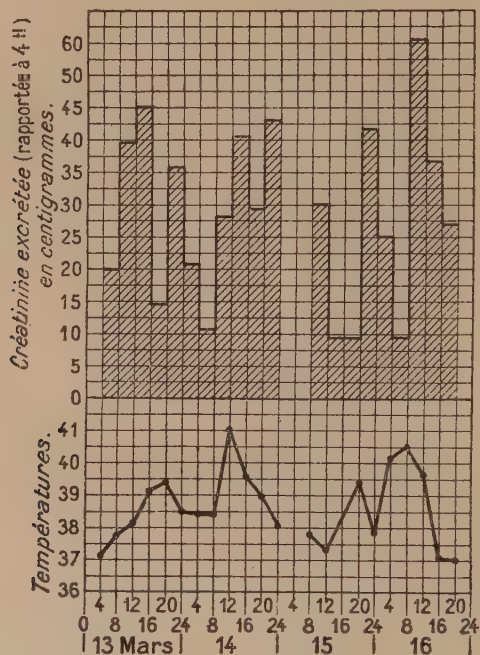
M. Le D..., Saint-Thomas.

Le malade est impaludé et mis au régime lacto-végétarien le 6 mars. Le premier accès fébrile a lieu le 10. Les urines, analysées les 8 et 9 mars montrent des teneurs en créatinine de 1,63 g. et 1,85 g., soit une moyenne de 1,74 g. par 24 heures. Le malade est indocile et agité. Pendant les accès fébriles, il perd fréquemment ses urines ; les résultats, de ce fait, présentent des lacunes et deviennent inutilisables.

Des dosages que nous avons effectués sur tous les échantillons d'urine qui ont été recueillis chez ce malade, nous ne donnons que ceux qui comprennent un accès de fièvre complet avec ascension et descente thermique.

Dates	Heures	Températures	Volumés en cm ³	Créatinine en centigrammes, dans le volume d'urine émis
13 mars	4 à 8	37,7	200	20
—	8 à 12	38,2	490	39
—	12 à 16	39,2	610	45
—	16 à 20	39,4	75	14
—	20 à 24	38,5	100	36

Dates	Heures	Températures	Volumes en cm ³	Créatinine en centigrammes, dans le volume d'urine émis
14 mars	0 à 4	38,4	45	22
—	4 à 8	38,4	50	11
—	8 à 12	41	240	28
—	12 à 16	39,6	220	40
—	16 à 20	38,9	85	28
—	20 à 24	38,1	130	43
15 mars	12 à 20	39,3	150	18
—	20 à 24	37,9	140	43
16 mars	0 à 4	40,2	95	25
—	4 à 8	40,5	90	9
—	8 à 12	39,7	130	56
—	12 à 16	37,1	170	37
—	16 à 20	37,1	190	27



Observation n° 2.

Cette observation montre des oscillations considérables de la créatininurie en rapport avec des oscillations thermiques.

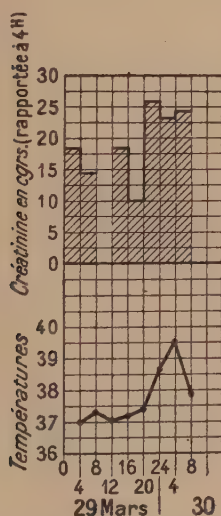
OBSERVATION N° 3.

M. Dan..., Saint-Thomas.

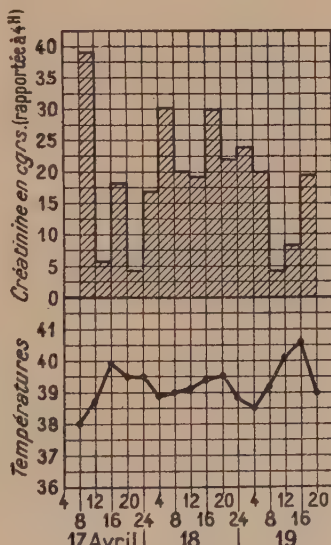
Ce sujet est très résistant au paludisme ; il présente quelques accès frustes, la température atteint au maximum 39° ; nous donnons ci-dessous les résultats obtenus.

La créatininurie des 24 heures est très irrégulière : 1,62 g. ; 0,90 g. ; 1,62 g. ; 1,03 g. ; 0,88 g. ; 0,80 g. ; 1,09 g. ; 0,74 g. ; aussi ne pouvons-nous pas attacher grande valeur aux variations observées au cours de la fièvre. Notons pourtant que chaque accès fébrile est accompagné d'une élévation de la créatininurie.

Dates	Heures	Températures	Volumes en cm ³	Créatinine en centigrammes, dans le volume d'urine émis
29 mars	0 à 4	37	175	18
—	4 à 8	37,3	255	14
—	8 à 12	37,1	300	?
—	12 à 16	37,2	180	18
—	16 à 20	37,4	160	10
—	20 à 24	38,6	685	26
30 mars	0 à 4	39,5	785	23
—	4 à 8	37,9	555	24
3 avril	8 à 12	38,5	535	41
—	12 à 16	37,5	310	26
—	16 à 20	38,2	85	11
—	20 à 24	38	305	22
4 avril	0 à 4	37,4	550	20
—	4 à 8	37,4	255	18



Observation n° 3



Observation n° 4.

OBSERVATION N° 4.

M. Beu..., Saint-Thomas.

Le malade agité perd fréquemment ses urines et n'urine pas à l'heure fixée ; il est sondé à plusieurs reprises.

Les nombres que nous reproduisons mettent en évidence que la fièvre

est accompagnée, au moment de son maximum par une diminution de la créatininurie; ce fait nous paraît paradoxal mais les conditions défec- tueuses de récolte de l'urine, l'état d'extrême agitation du malade au moment de l'acmé diminuent à nos yeux la valeur de ces résultats. Il faut toutefois remarquer que ces créatininuries abaissées correspondent non seulement à une diminution de la diurèse mais aussi à une forte diminution de la concentration de l'urine en créatinine; celle-ci était d'ailleurs particulièrement élevée dans les autres mictions. Ce malade présente également une quantité élevée de créatine dans l'urine.

Dates	Heures	Tempé- ratures	Volumes	Créatinine		Créatine en cg. dans le volume émis
				En cg. par litre d'urine	En cg. dans le volume émis	
17 avril	8 à 12	38,7	300	130	39	25
—	12 à 16	39,9	45	130	6	25
—	16 à 20	39,5	140	130	18	40
—	20 à 24	39,5	27	124	4	68
18 avril	0 à 4	38,9	85	205	17	41
—	4 à 8	39	130	229	30	21
—	8 à 12	39,1	95	218	20	0
—	12 à 16	39,4	90	220	19	Pas dosé
—	16 à 20	39,5	150	200	30	—
—	20 à 24	38,8	130	173	22	—
19 avril	0 à 4	38,5	200	115	23	—
—	4 à 8	39,2	275	72	20	—
—	8 à 12	40,1	75	50	4	7
—	12 à 16	40,6	90	93	8	5
—	16 à 20	39	108	190	19	10

OBSERVATION N° 5.

M. Des..., Saint-Thomas.

Chez ce malade les variations de la créatininurie sous l'influence de la fièvre sont considérables, mais les maxima des courbes thermique et créatininurique coïncident de moins en moins bien au fur et à mesure que les accès se répètent. Voici nos résultats :

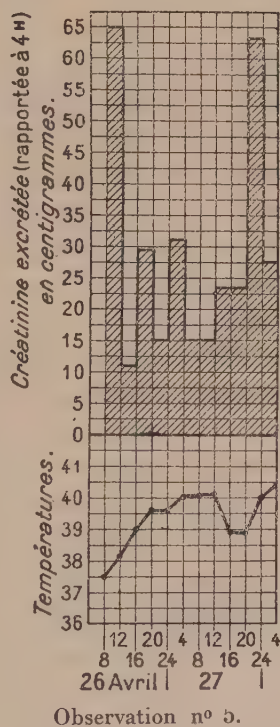
Dates	Heures	Températures	Volumes en cm ³	Créatinine en centigrammes, dans le volume d'urine émis
26 avril	8 à 12	38,2	260	65
—	12 à 16	39	53	11
—	16 à 20	39,6	160	29
—	20 à 24	39,6	115	15
27 avril	0 à 4	40,0	175	31
—	4 à 12	40,1	130	30
—	12 à 20	38,8	240	47
—	20 à 24	40,0	275	63
28 avril	0 à 4	40,4	205	30
—	20 à 24	40,4	165	24

Dates	Heures.	Températures	Volumes en cm ³	Créatinine en centigrammes, dans le volume d'urine émis
29 avril	0 à 4	40,1	170	29
—	4 à 8	40,1	130	29
—	8 à 12	38,8	105	25
—	12 à 16	37,4	85	18
—	16 à 20	37	150	34
1 ^{er} mai	0 à 4	40,3	?	?
—	4 à 8	38,3	?	?
—	8 à 12	36,8	105	21
—	12 à 16	36,4	180	34
—	16 à 20	36,5	125	19

Discussion des résultats.

Nos expériences de pyrexie provoquée par l'impaludation nous montrent très nettement que l'excrétion de créatinine est profondément perturbée sous l'influence de la fièvre. Les maxima de la créatininurie sont parfois considérablement décalés par rapport aux maxima thermiques; aussi laissons-nous sans réponse la question que nous nous étions posée: l'ascension thermique correspond-elle à une formation supplémentaire de créatinine par suite de l'augmentation du métabolisme musculaire que la fièvre entraîne? Sans doute la créatininurie est-elle souvent augmentée surtout au moment du premier accès, mais la diminution progressive du taux de la créatininurie entre les accès, le décalage parfois considérable entre les maxima thermique et créatininurique nous empêchent de répondre affirmativement à la question dont la solution était le but de ce travail.

La comparaison de l'élimination de la créatinine à l'élimination aqueuse ou azotée est également infructueuse. Le plus souvent la créatinine, le volume d'urine émis et l'azote total augmentent simultanément; mais nous avons



relevé des exceptions nombreuses et caractéristiques. Les perturbations de l'élimination créatinique semblent relativement indépendantes des perturbations des métabolismes de l'eau et de l'azote que la fièvre provoque.

II. — Expériences d'hyperthermie provoquée chez le lapin.

Nous avons cru utile de compléter notre étude sur les rapports entre la créatininurie et la fièvre par une expérimentation sur l'animal sain, le lapin par exemple. Nous avons pu comparer ainsi les excréctions de créatinine avant, pendant et après l'action de l'hyperthermique. Le protocole expérimental que nous avons suivi au début de ces recherches était le suivant. Le lapin, à jeun depuis quinze heures, était sondé, le matin vers 9 ou 10 heures et recevait par voie buccale, 10 cm³ d'eau versés à l'aide d'une pipette. L'animal était placé dans une cage permettant de collecter les urines et sondé une seconde fois vers 14 heures. Il recevait à ce moment l'injection du corps pyrétogène et de nouveau 10 cm³ d'eau, *per os*. Replacé dans sa cage, le lapin était sondé à nouveau vers 18 heures. Cette manière de procéder, qui nous avait été imposée par suite des faibles volumes qu'excrétaient les lapins avait l'inconvénient de donner une urine qui correspondait à la fois aux périodes d'ascension thermique et de défervescence; ainsi, les variations de créatininurie notées étaient vraisemblablement le produit d'une moyenne. Nous avons été amenés alors à sélectionner parmi les lapins en expérience ceux dont la diurèse était la plus abondante de façon à pouvoir pratiquer un sondage supplémentaire. Le premier sondage avait lieu à 9 ou 10 heures; un deuxième sondage vers 11 ou 12 heures était suivi de l'injection de l'agent pyrétogène; un troisième et un quatrième sondages étaient pratiqués vers 14-15 heures et vers 17-18 heures.

Les urines correspondant au premier sondage étaient jetées. Les autres urines étaient soigneusement mesurées; la créatine et la créatinine y étaient dosées selon la technique que nous avons décrite. La fièvre a été provoquée par injection de dinitrophénol 1.2.4, ou de tétrahydro β naphthylamine, ou encore d'extrait de levure de bière.

a) *Expériences avec le dinitrophénol 1.2.4.*

L'injection intramusculaire ou sous-cutanée est de un centigramme par kg.

LAPIN n° 4 : Recueilli 28 cm³ d'urine en 4 h. 15.

Créatinine par litre	0,35 g.
— dans les 28 cm ³	9,9 mg.
— excrétée en 1 h.	2,3 mg.

L'injection du dinitrophénol provoque d'abord un abaissement de la température qui passe de 39°3 à 38°; puis la température monte à 40° et est de 39°6 à la fin de l'expérience.

Recueilli 40 cm³ d'urine en 3 h. 30.

Créatinine par litre	0,44 g.
— dans les 40 cm ³	17,6 mg.
— excrétée en 1 h.	5,0 mg.

L'injection de dinitrophénol a fait doubler la créatininurie. La créatinurie qui était de 0,07 g. par litre tombe à 0,02 g. sous l'influence de la fièvre.

LAPIN n° 1 : Recueilli 22 cm³ d'urine en 4 h. 15.

Créatinine par litre	0,98 g.
— dans les 22 cm ³	21,6 mg.
— excrétée en 1 h.	5,1 mg.

L'injection de dinitrophénol fait passer la température de 38°6 à 40°2, maximum qui est atteint une heure avant le dernier sondage.

Recueilli 26 cm³ d'urine en 3 h. 15.

Créatinine par litre	0,58 g.
— dans les 26 cm ³	15,1 mg.
— excrétée en 1 h.	4,6 mg.

La créatininurie n'a pas été modifiée de façon sensible par la fièvre. Le lapin présentait une forte créatinurie (0,5 g. par litre) sur laquelle la fièvre a été sans action.

LAPIN n° 3 : Recueilli 7,5 cm³ d'urine en 4 h. 30.

Créatinine par litre	2,12 g.
— dans les 7,5 cm ³	15,9 mg.
— excrétée en 1 h.	3,5 mg.

L'injection de dinitrophénol fait passer la température de 38°4 à 40°, ce maximum étant atteint 1 h. 1/2 avant le dernier sondage.

Recueilli 15 cm³ d'urine en 3 h. 15.

Créatinine par litre	1,88 g.
— dans les 15 cm ³	28,2 mg.
— excrétée en 1 h.	8,6 mg.

Sous l'influence du dinitrophénol la créatininurie a été plus que doublée.

LAPIN N° 5 : Recueilli 18 cm³ d'urine en 1 h. 30.

Créatinine par litre	0,17 g.
— dans les 18 cm ³	3,1 mg.
— excrétée en 1 h.	2,1 mg.

L'injection de dinitrophénol produit une faible augmentation de la température qui passe de 39°4 à 39°9.

Recueilli 25 cm³ d'urine en 3 h.

Créatinine par litre	0,26 g.
— dans les 25 cm ³	6,6 mg.
— excrétée en 1 h.	2,2 mg.

La température reste stationnaire à 39°9.

Recueilli 17 cm³ d'urine en 3 h.

Créatinine par litre	0,79 g.
— dans les 17 cm ³	13,5 mg.
— excrétée en 1 h.	4,5 mg.

L'excrétion de créatinine, inchangée au moment où la fièvre atteint son maximum, double dans les heures qui suivent.

LAPIN N° 6 : Recueilli 10 cm³ d'urine en 2 h.

Créatinine par litre	0,80 g.
— dans les 10 cm ³	8,0 mg.
— excrétée en 1 h.	4,0 mg.

Sous l'influence du dinitrophénol, la température passe de 38°4 à 39°6.

Recueilli 10 cm³ d'urine en 3 h.

Créatinine par litre	0,71 g.
— dans les 10 cm ³	7,1 mg.
— excrétée en 1 h.	2,4 mg.

Puis la température s'abaisse progressivement à 38°8.

Recueilli 52 cm³ d'urine en 3 h. 15.

Créatinine par litre	0,40 g.
— dans les 52 cm ³	20,8 mg.
— excrétée en 1 h.	6,4 mg.

La créatininurie diminue au moment de l'accès de fièvre et augmente par la suite.

En résumé, sur 5 lapins injectés au dinitrophénol, dans 3 cas la créatininurie a été doublée sous l'action de la fièvre, dans un cas, après une diminution transitoire, la créatininurie a augmenté ; dans un dernier cas la créatininurie est restée inchangée.

b) *Expériences avec la tétrahydro β naphtylamine.*

Ce corps amenant des contractions musculaires (frisson) nous espérons noter de fortes augmentations de la créatininurie.

L'injection a été de 0,04 g. par kg. sous-cutanée, dans toutes nos expériences sauf dans la dernière où elle a été de 0,06 g. par kg.

LAPIN N° 3 : Recueilli 4 cm³ d'urine en 1 h. 45.

Créatinine par litre	2,0 g.
— dans les 4 cm ³	8 mg.
— excrétée en 1 h.	4,6 mg.

Sous l'influence de la naphtylamine, la température passe de 38°4 à 39°4 et se maintient pendant 3 h. à ce niveau.

Recueilli 48 cm³ d'urine en 6 h. 15.

Créatinine par litre	0,56 g.
— dans les 48 cm ³	27 mg.
— excrétée en 1 h.	4,3 mg.

La créatininurie est inchangée.

La créatinurie, très faible au début de l'expérience passe à 0,24 g. sous l'influence de l'hyperthermique.

LAPIN N° 6. — Recueilli 3,5 cm³ d'urine en 1 h. 30.

Créatinine par litre	0,92 g.
— dans les 3,5 cm ³	3,2 mg.
— excrétée en 1 h.	2,1 mg.

Sous l'influence de la naphtylamine la température passe de 38°2 à 39°6.

Recueilli 13 cm³ d'urine en 3 h. 30.

Créatinine par litre	1,35 g.
— dans les 13 cm ³	17,6 mg.
— excrétée en 1 h.	5,0 mg.

Puis la température décroît ; elle est de 38°6 au moment du dernier sondage.

Recueilli 8 cm³ d'urine en 3 h.

Créatinine par litre	1,25 g.
— dans les 8 cm ³	10,0 mg.
— excrétée en 1 h.	3,3 mg.

La créatininurie a donc doublé sous l'influence de la naphtylamine ; elle a diminué lorsque cette influence a disparu.

La créatinurie, très faible au début de l'expérience, atteint le taux 1,25 g. par litre sous l'influence de l'hyperthermique.

LAPIN N° 1 : Recueilli 35 cm³ d'urine en 2 h. 15.

Créatinine par litre	0,44 g.
— dans les 35 cm ³	15,4 mg.
— excrétée en 1 h.	6,8 mg.

Sous l'influence de la naphtylamine, la température passe de 39° à 39°6.

Recueilli 90 cm³ d'urine en 3 h. 15.

Créatinine par litre	0,16 g.
— dans les 90 cm ³	14,4 mg.
— excrétée en 1 h.	4,4 mg.

Puis, la température monte encore légèrement et passe de 39°6 à 39°8.

Recueilli 57 cm³ d'urine en 2 h. 45.

Créatinine par litre	0,24 g.
— dans les 57 cm ³	13,7 mg.
— excrétées en 1 h.	5 mg.

La créatininurie a diminué légèrement malgré l'influence de la naphtylamine dont l'effet hyperthermisant a d'ailleurs été faible.

La créatinurie n'existait qu'à l'état de traces, aussi bien avant que pendant ou après l'action de la naphtylamine.

LAPIN N° 4 : Recueilli 13 cm³ d'urine en 2 h. 15.

Créatinine par litre	0,65 g.
— dans les 13 cm ³	8,4 mg.
— excrétée en 1 h.	3,7 mg.

Sous l'influence de la naphtylamine la température passe de 39°2 à 40°2.

Recueilli 25 cm³ d'urine en 3 h. 15.

Créatinine par litre	0,95 g.
— dans les 25 cm ³	23,8 mg.
— excrétée en 1 h.	7,3 mg.

La créatininurie a doublé sous l'influence de la naphtylamine;
Absence ou traces de créatinurie pendant le cours de l'expérience.

LAPIN N° 3 : Recueilli 16 cm³ d'urine en 1 h. 45.

Créatinine par litre	0,54 g.
— dans les 16 cm ³	8,6 mg.
— excrétée en 1 h.	4,9 mg.

L'injection de naphtylamine a été faite à raison de 0,06 g. par kg.
La température passe de 38°4 à 42°.

Recueilli 33 cm³ d'urine en 3 h. 30.

Créatinine par litre	0,47 g.
— dans les 33 cm ³	15,5 mg.
— excrétée en 1 h.	4,4 mg.

Puis la température descend de 42° à 40° atteints au moment du dernier sondage.

Recueilli 55 cm³ d'urine en 2 h. 45.

Créatinine par litre	0,34 g.
— dans les 55 cm ³	18,7 mg.
— excrétée en 1 h.	6,7 mg.

Malgré une élévation de température considérable puisqu'elle atteint près de 4°, la créatininurie n'a que peu varié.

Deux autres lapins injectés avec la même dose de 0,06 g. de naphtylamine ont succombé en cours d'expérience.

En résumé, sur 5 lapins injectés à la tétrahydro β naphtylamine, 2 ont eu une créatininurie nettement augmentée ; 3 ont présenté de faibles variations en plus ou en moins de la créatininurie.

c) *Expériences avec l'extrait de levure de bière.*

L'injection d'extrait de levure est effectuée par voie intra-veineuse, à raison de 5 cm³. de notre préparation par kg. d'animal.

LAPIN N° 1 : Recueilli 35 cm³ d'urine en 4 h. 30.

Créatinine par litre	0,71 g.
— dans les 35 cm ³	24,8 mg.
— excrétée en 1 h.	5,7 mg.

Sous l'influence de l'injection de levure la température est passée de 39°4 à 41°4 ; 2 heures après, au moment du dernier sondage, la température était encore de 41°.

Recueilli 29 cm³ d'urine en 3 h. 15.

Créatinine par litre	0,57 g.
— dans les 29 cm ³	16,5 mg.
— excrétée en 1 h.	5,1 mg.

La créatininurie n'a pas été influencée par la fièvre.
Au cours de l'expérience, il est apparu une légère créatinurie.

LAPIN N° 3 : Recueilli 14 cm³ d'urine en 4 h. 45.

Créatinine par litre	1,77 g.
— dans les 14 cm ³	24,8 mg.
— excrétée en 1 h.	5,2 mg.

Sous l'influence de l'injection de levure, la température passe de 38°2 à 40°8 ; elle reste fixée à ce niveau pendant 1 h. 1/2, jusqu'au moment du dernier sondage.

Recueilli 22 cm³ d'urine en 3 h.

Créatinine par litre	0,38 g.
— dans les 22 cm ³	8,4 mg.
— excrétée en 1 h.	2,8 mg.

La créatininurie a baissé pendant la fièvre due à l'injection de levure.
Absence de créatinurie.

LAPIN N° 6 : Recueilli 5 cm³ d'urine en 1 h. 45.

Créatinine par litre	0,44 g.
— dans les 5 cm ³	2,2 mg.
— excrétée en 1 h.	1,2 mg.

Sous l'influence de l'injection de levure la température passe de 38°6 à 39°6.

Recueilli 40 cm³ d'urine en 3 h.

Créatinine par litre	0,32 g.
— dans les 40 cm ³	12,8 mg.
— excrétée en 1 h.	4,3 mg.

Puis la température s'abaisse régulièrement jusqu'à reprendre sa valeur initiale en fin d'expérience.

Recueilli 20 cm³ d'urine en 3 h. 30.

Créatinine par litre	0,24 g.
— dans les 20 cm ³	4,8 mg.
— excrétée en 1 h.	1,4 mg.

Sous l'influence de la levure, la créatininurie a subi une forte augmentation transitoire.

LAPIN N° 5 : Recueilli 34 cm³ d'urine en 2 h.

Créatinine par litre	0,64 g.
— dans les 34 cm ³	21,8 mg.
— excrétée en 1 h.	10,9 mg.

Sous l'influence de la levure, la température passe de 38°2 à 40°7.

Recueilli 68 cm³ d'urine en 3 h.

Créatinine par litre	0,51 g.
— dans les 60 cm ³	34,7 mg.
— excrétée en 1 h.	11,6 mg.

Sous l'influence de la levure, la créatininurie est restée inchangée.

En résumé, sur 4 lapins injectés à l'extrait de levure de bière et ayant présenté une hyperthermie consécutive, un lapin a présenté une forte augmentation de la créatininurie, deux lapins ont conservé une créatininurie inchangée, un dernier lapin a eu une créatininurie abaissée.

Discussion des résultats.

Dans ce deuxième groupe d'expériences les agents pyrétogènes que nous avons employés n'ont pas augmenté la créatininurie de façon constante ; le nombre des cas où la créatininurie est restée inchangée, voire abaissée est trop élevé pour qu'il soit possible de tirer une conclusion de nos expériences. Cela est d'autant moins possible que si un premier lapin témoin a présenté une créatininurie constante pendant la durée de l'expérience, deux autres lapins témoins ont présenté des variations spontanées assez considérables de la créatininurie :

		Créatininuries des sondages successifs (en mg.) (rapportées à 1 h.)
Témoin n° 1		6,8 — 5,6
— n° 2		9 — 5,3 — 4,8
— n° 3		3,4 — 5,7 — 4,8

Ces expériences ne permettent ni d'affirmer ni d'infirmer qu'il existe un rapport entre l'hyperthermie et l'augmentation de la créatinurie.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Le présent travail vise à mettre au point une question importante de biochimie : celle de la créatine et de la créatinine. La dernière mise au point faite sur ce sujet arrêta son information à la fin de l'année 1926 ; les données récentes acquises sur la physiologie des corps créatiniques nous ont paru justifier un travail nouveau dont la présentation soit mieux en harmonie avec nos connaissances actuelles.

I. — Dans la première partie du travail, nous avons fait une étude chimique de la créatine et de la créatinine. Nous avons particulièrement insisté sur la technique de dosage de ces corps, énuméré les critiques dont les procédés classiques sont passibles et décrit la technique, adaptée de CAHN et HOUGET, dont nous avons fait usage dans nos recherches.

II. — La deuxième partie, réservée à l'étude physiobiologique, a été particulièrement développée en raison de l'intérêt que ce sujet présente. Nous avons montré la répartition si vaste de la créatine dans le monde animal, son importance dans la biochimie du muscle, où sa combinaison avec l'acide phosphorique joue un rôle essentiel dans les phénomènes concomitants à la contraction. Nous avons ensuite étudié le métabolisme de la créatinine. Cette substance dont on ignore le lieu de formation dans l'organisme, nous est apparue comme le déchet d'une activité remarquablement constante, sans doute en rapport avec le fonctionnement musculaire. Le métabolisme de la créatine paraît être lié au sort de certaines substances azotées dans l'organisme. Chez l'adulte, la créatine n'est pas excrétée dans l'urine à l'état normal, mais nous avons étudié les conditions physiologiques, pathologiques ou expérimentales où il peut exister de la créatinurie ; ces conditions sont sou-

vent en rapport avec une diminution du taux du glycogène musculaire.

III. — Dans une troisième partie, nous avons rassemblé les documents relatifs aux rapports entre le métabolisme des corps créatiniques et la pathologie. La créatininémie est surtout utile à déterminer et à interpréter dans les affections des reins ; l'étude de la créatinurie est importante dans certaines myopathies ; elle a puissamment contribué à la thérapeutique de ces affections.

Pour essayer de confirmer les rapports qui paraissent exister entre la créatininurie et l'activité musculaire, nous avons été amené à instituer des expériences d'hyperthermie provoquée. Les résultats de ces expériences ne nous permettent ni d'étayer, ni d'ébranler l'hypothèse selon laquelle la créatinine constituerait dans l'organisme un résidu du métabolisme musculaire.

Vu : le Président de la thèse,

M. TIFFENEAU.

Vu : le Doyen,
ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer :
le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

Seuls sont énumérés les travaux postérieurs à 1926, à l'exception de ceux qui, bien qu'antérieurs à cette date, sont cités dans notre texte. La bibliographie du phosphagène se borne également à l'énumération des travaux cités.

Pour la bibliographie antérieure à 1926, se reporter à la monographie de HUNTER. Pour les travaux sur le phosphagène, consulter les ouvrages sur la biochimie musculaire.

L'indication « Ber. » ou « Abs. » signifie que nous n'avons pas eu entre les mains l'article original et que nous nous sommes contenté de l'analyse qu'en fournissent les « *Berichte über die gesamte Biologie, Abteilung B (gesamte Physiologie und Pharmakologie)* » ou les « *British chemical Abstracts, A (pure chemistry)* ».

- ABDERHALDEN (E.). — Die Herkunft des Kreatins. *Naturwiss.*, 1929, **17**, 293.
- ABDERHALDEN (E.) et BUADZE (S.). — (1) Über die Wirkung des Cholins auf den tierischen Organismus und seine Beziehungen zum Kreatin. *Z. physiol. Chem.*, 1927, **164**, 280.
- (2) Die Herkunft des Kreatins, bzw. Kreatinins im tierischen Organismus, zugleich ein Beitrag zur Kenntniss des Purinstoffwechsels. *Med. Klin.*, 1929, **25**, 11.
- (3) Untersuchungen über die Herkunft des Kreatins bzw. Kreatinins im tierischen Organismus. *Z. ges. exp. Med.*, 1929, **65**, 1.
- (4) Weitere Studien über die Herkunft des Kreatins bzw. Kreatinins im tierischen Organismus. II. Mitt. *Z. ges. exp. Med.*, 1929, **66**, 635.
- (5) Fortgesetzte Studien über die Herkunft des Kreatins bzw. Kreatinins im tierischen Organismus, zugleich ein Beitrag zum Problem des Purinstoffwechsels. III. Mitt. *Z. ges. exp. Med.*, 1930, **69**, 561.
- (6) Weiterer Beitrag zum Problem der Herkunft des Kreatins bzw. Kreatinins im tierischen Organismus. *Z. physiol. Chem.*, 1930, **189**, 65.
- (7) Weitere Studien über das Schicksal des Histidins im tierischen Organismus. *Z. physiol. Chem.*, 1931, **200**, 87.
- ABDERHALDEN (E.) et MÖLLER (P.). — Weitere Untersuchungen über die Herkunft des Kreatins. *Z. physiol. Chem.*, 1927, **170**, 212.
- ABDERHALDEN (E.) et SICKEL (H.). — Bildung von Guanidinverbindungen bei der Einwirkung von Guanidin auf Aminosäureester. II. Mitt. Bildung von Kreatinin aus Sarkosinäthylester und Guanidin bzw. Cyanamid, u. s. w... *Z. physiol. Chem.*, 1928, **175**, 68.
- ABELIN (I.) et SPICHTIN (W.). — Über den Einfluss der Schilddrüsensubstanzen auf den Gesamtkreatiningehalt der Leber und des Muskels. *Biochem. Z.*, 1930, **228**, 250.

- ACHARD (C.) LÉVY (J.), et POTOP (I.). — Sur la créatinine ultra-filtrable. *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **113**, 658.
- ACKERMANN (D.). — Über den fermentativen Abbau des Kreatinins. *Z. Biol.*, 1913, **62**, 208 et **63**, 78.
- AKATSUKA (H.). — (1) Biochemical studies on the effect of cooling upon the muscle. II. The effect of cooling on the contents of creatine and creatinine of the albino rat muscle. *J. Biochem. Jap.*, 1927, **7**, **41**, d'après Ber., 1927, **41**, 502.
- (2) The effect of sympathetic and parasympathetic poisons on the content of creatine in the muscle. *J. Biochem. Jap.*, 1927, **8**, 57, d'après Ber., 1928, **46**, 219.
- ANSLOW (W.) et KING (H.). — The constitution of the red isomeride of creatinine picrate, responsible for Jaffé's colour reaction. *J. chem. Soc.*, 1929, p. 1210.
- ARAKAWA (Y.). — Über den Einfluss des Sinomenins und Parasinomenins auf die Ausscheidung des Gesamtstickstoffs, Kreatins, Kreatinins, Ammoniaks und Harnstoffs in den Harn des Kaninchens nebst Vergleich dieses Einflusses mit dem des Chinins. *Fol. pharmacol. jap.*, 1933, **16** (fasc. 2), 15 (résumé en allemand).
- ARNOLD (R.) et GLEY (P.). — Renforcement de l'action vaso-constrictive de l'adrénaline par la créatine et par la créatinine. *C. R. Soc. Biol.*, 1925, **92**, 1415.
- ASHER (L.). — Nachweis der thermogenen Wirkung sympathischer Nerven auf den Muskel und der Wirkungsmechanismus des Sympathikus auf den Muskel. *Verh. 14 Kongress Physiol.*, 1932, p. 15.
- BABITSCHOFF. — Wratschebnoje Djelo, 1924, n° 16-17, cité dans Palladin et Ssawron (1).
- BALDWIN (E.). — (1). Le phosphagène des Céphalopodes. *C. R. Soc. Biol.*, 1932, **111**, 503.
- (2) Le phosphagène de l'organe électrique de la Torpille. *C. R. Soc. Biol.*, 1932, **111**, 543.
- (3) Phosphagen in the electrical organ of Torpedo *J. exp. Biol.*, 1933, **10**, 212, d'après Ber., 1934, **75**, 456.
- (4) On the cephalopod phosphagen. *J. exp. Biol.*, 1933, **10**, 222, d'après Ber., 1934, **75**, 457.
- (5) Phosphagen. *Biol. Rev. Cambridge philos. Soc.* 1933, **8**, 74, d'après Ber., 1933, **72**, 261.
- BALDWIN (E.) et NEEDHAM (D.). — On phosphorus metabolism in embryonic life. III. Phosphagen in avian development. *J. exp. Biol.*, 1933, **10**, 105, d'après Ber., 1933, **74**, 429.
- BAUMANN (L.) et HINES (H.). — The origin of creatine. II et III. *J. biol. Chem.*, 1917, **31**, 549 et 1918, **35**, 75.
- BAYLISS (L.) et LUNDGAARD (E.). — The action of cyanide on the isolated mammalian kidney. *J. Physiol.*, 1932, **74**, 279.
- BEARD (H.). — (1) Protein and amino-acid feeding upon creatin formation in muscle and creatinine elimination in urine. *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, 1931, **28**, 454, d'après Ber., 1931, **61**, 485.
- (2) A biometric study of the relation between the excretion of creatinine nitrogen and several body measurements. *Human Biol.*, 1932, **4**, 351, d'après Ber., 1933, **70**, 512.
- BEARD (H.) et BARNES (B.). — Influence of feeding proteins, amino-acids

- and related substances on creatine-creatinine metabolism. *J. biol. Chem.*, 1931, **94**, 49.
- BEARD (H.) et TRIPOLI (C.). — The effect of feeding amino-acids in cases of muscular dystrophy. *J. biol. Chem.*, 1933, **100**, XIV.
- BECK (K.) et BECK (H.). — Über die Beeinflussung der kolorimetrischen Kreatininbestimmung nach Folin durch Neutralsalze, sowie über das van Slykesche Verfahren zur Bestimmung der Abbauprodukte von Eiweiss bei Gegenwart von Kreatinin. *Z. Unters. Lebensmitt.*, 1929, **58**, 409.
- BEHRE (J.) et BENEDICT (S.). — Studies in creatine and creatinine metabolism. IV. On the question of the occurrence of creatinine and creatine in blood. *J. biol. Chem.*, 1922, **52**, 11.
- BENEDICT (S.). — (1) Studies in creatine and creatinine metabolism. I. The preparation of creatine and creatinine from urine. II. The estimation of creatine. *J. biol. Chem.*, 1914, **18**, 183 et 191.
- (2) A method for the purification of picric acid for creatinine determinations. *J. biol. Chem.*, 1922, **54**, 239.
- (3) A note on the purification of picric acid for creatinine determination. *J. biol. Chem.*, 1929, **82**, 1.
- BENEDICT (S.) et OSTERBERG (E.). — Studies in creatine and creatinine metabolism. V. The metabolism of creatine. *J. biol. Chem.*, 1923, **56**, 229.
- BERGMANN (M.) et KOSTER (H.). — Über Arginin und seine Umwandlung in Ornithin. *Z. physiol. Chem.*, 1926, **159**, 179.
- BERGMANN (M.) et ZERVAS (L.). — Synthese des Glykocyamins aus Arginin und Glykokoll. Ein Beitrag zur Kreatinfrage. *Z. physiol. Chem.*, 1927, **172**, 277.
- Synthese des Kreatins aus Sarkosin und Arginin. Neue Synthese des Methylguanidins. *Z. physiol. Chem.*, 1928, **173**, 80.
- BERNHARD (H.). — Verein für Inn. Med., d'après *Klin. Woch.*, 1932, **11**, 170.
- BEUMER (H.) et FASOLD (H.). — Der Abbau alimentaren Kreatins als spezifischereaktion des geschlechtsreifen Organismus. *Klin. Woch.*, 1931, **10**, 937.
- BINET (L.), DEFFINS et RATHERY (F.). — Dosage de la créatine et de la créatinine dans l'urine. *C. R. Soc. Biol.*, 1914, **76**, 544.
- De l'influence de la présence dans l'urine d'acide acétylacétique sur le dosage exact de la créatinine et de la créatine par la méthode colorimétrique de Folin. *C. R. Soc. Biol.*, 1914, **77**, 479.
- BODANSKY (M.). — Creatine in human muscle. *J. biol. Chem.*, 1931, **91**, 147.
- BODANSKY (M.) et SCHWAB (E.). — Créatine metabolism in case of progressive myositis ossificans: a comparison with generalised myositis fibrosa. *J. biol. Chem.*, 1930, **87**, X.
- BODANSKY (M.), SCHWAB (E.) et BRINDLEY (P.). — Creatine metabolism in a case of generalised myositis fibrosa. *J. biol. Chem.*, 1929, **85**, 307 et *Amer. J. Physiol.*, 1929, **90**, 288.
- BOHN (H.). — Zum Mechanismus des blassen Hochdrucks, vasoaktive und antidiuretische Stoffe im Blut, Liquor und Harn. Kreatin und Kreatinin im Blut und Harn. *Verh. deutsch. Ges. inn. Med.*, 1933, p. 182, d'après Ber., 1933, **75**, 684.
- BOLLMANN (J.). — (1) Creatine-creatinine metabolism. *Proc. Mayo Clinic*, 1929, **4**, 220, d'après Abs., 1930, p. 243.

- BOLLMANN (J.). — (2) The influence of protein metabolism on the conversion of creatine to creatinine. *J. biol. Chem.*, 1929, **85**, 169.
- BOOTHBY (W.). — Myasthenia gravis. IV. The onset and course of the disease. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1934, **102**, 259.
- BOOTHBY (W.), SANDIFORD (I.), SANDIFORD (K.) et SLOSSE (J.). — The effect of thyroxine on the respiration and nitrogenous metabolism of normal and myxoedematous subjects. I. *Ergebn. Physiol.*, 1925, **24**, 728.
- BORDI (P.). — (1) Scissione e risintesi del fosfageno e cronassia. *Verh. 14. intern. Kongr. Physiol.*, 1932, p. 39.
- (2) Scissione e resintesi del fosfageno e cronassia. *Ateneo Parm.*, 1932, **4**, 755, d'après Ber., 1933, **71**, 527.
- (3) Influsso della creatina e della creatinina sulla cronassia del muscolo. *Ateneo Parm.*, 1933, **5**, 75, d'après Ber., 1933, **73**, 250.
- BORDLEY (J.), HENDRIX (P.) et RICHARDS (A.). — Quantitative studies of the composition of glomerular urine. XI. The concentration of creatinine in glomerular urine from frogs determined by an ultra-micro-adaptation of the Folin method. *J. Biol. Chem.*, 1933, **101**, 255.
- BOUKOVALA. — Contribution à l'étude physiopathologique de la créatinémie. *Thèse Méd. Montpellier*, 1924.
- BOYLAND (E.). — Creatine and phosphorus compounds in malignant tumours. *J. Physiol.*, 1932, **75**, 136.
- BRAND (E.) et HARRIS (M.). — (1) On the origin of creatin III. *J. biol. Chem.*, 1931, **92**, LIX.
- (2) Some aspects of intermediary protein metabolism. *Science*, 1933, **77**, 589.
- BRAND (E.), HARRIS (M.) SANDBERG (M.) et LASKER (M.). — Further studies on the origin of creatine. *J. biol. Chem.*, 1930, **87**, IX.
- BRAND (E.), HARRIS (M.) SANDBERG (M.) et RINGER (A.). — Studies on the origin of creatine. *Amer. J. Physiol.*, 1929, **90**, 296.
- BRANDT-REHBERG (P.). — Studies on kidney function. I. *Biochem. J.*, 1926, **20**, 448.
- Über die Bestimmung der Menge des Glomerulusfiltrats mittels Kreatinins als Nierenfunktionsprüfung, nebst einigen Bemerkungen über die Theorien der Harnbereitung. *Z. inn. Med.*, 1929, 367.
- BRAUNSTEIN (A.) et SEVERIN (B.). — Untersuchungen über den Chemismus der mitogenetischen Strahlung. II. Mitt. Der Zerfall der Kreatinphosphorsäure als mitogenetische Strahlungsquelle. *Biochem. Z.*, 1932, **255**, 38.
- BRENTANO (C.). — (1) Untersuchungen über die Entstehung der Kreatinurie. II. Mitt. : Die Beziehungen zwischen Kreatinurie und Muskelglykogen. *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1930, **155**, 21.
- (2) Weitere Untersuchungen über die Beziehungen der Kreatinurie zum Muskelglykogen. III. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1931, **163**, 156.
- (3) Über die Beziehungen der Kreatinurie zum Muskelglykogen beim Menschen. *Z. klin. Med.*, 1932, **120**, 249.
- BRODD (C.). — Über die Bedeutung des Kreatins, des Kreatinins und des Arginins für den motorischen Effekt des Adrenalins. *Skandinav. Arch. f. Physiol.*, 1927, **50**, 97, d'après Ber., 1927, **40**, 307.

- BROWN (M.) et IMRIE (C.). — (1) On the creatin and phosphorus content from muscle. *J. Physiol.*, 1931, **71**, 214.
- (2) The influence of creatine on the excretion of phosphates by the kidney. *J. Physiol.*, 1931, **71**, 222.
- (3) The influence of parathyroid on the metabolism of creatine and phosphoric acid. I. Phosphate excretion after injection of creatine and parathormone. *J. Physiol.*, 1932, **75**, 366.
- BROWN (D.) et LUCK (J.). — Studies on arginine. II Phosphoarginine as a possible precursor of creatine. *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, 1932, **29**, 723, d'après *Physiol. Abstracts*, 1932, **17**, 522.
- BUHLER (F.). — Über den Einfluss der Sexualhormone auf den Kreatinstoffwechsel. *Z. ges. exp. Med.*, 1933, **86**, 638.
- BURGER (M.). — (1) Beiträge zum Kreatininstoffwechsel. I. Die Bedeutung des Kreatinkoeffizienten für die quantitative Bewertung der Muskulatur als Körper gewichtskomponente. II. Die Kreatin- und Kreatininausscheidung bei Störungen des Muskelstoffwechsels. *Z. ges. exp. Med.*, 1919, **9**, 262 et 361.
- (2) Beiträge zum Kreatininstoffwechsel. III. Über die Ausscheidung von Kreatin und Kreatinin im Fieberanfall. *Z. ges. exp. Med.*, 1921, **12**, 1.
- (3 et 4) Der Kreatin-Kreatininstoffwechsel des Menschen und seine Störungen. *Klin. Woch.*, 1923, **2**, 33 et 87.
- BURGER (M.) et MACHWITZ (H.). — Ein Beitrag zur Frage der Kreatin- und Kreatininausscheidung bei Diabetikern. *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1913, **74**, 222.
- CAHN (Th.). — Modifications chimiques accompagnant la contraction musculaire et l'hyperthermie. IV. Variation de composition du muscle, du sang et du foie au cours d'hyperthermies. *Ann. Physiol. et Phys. Chim. biol.*, 1933, **9**, 393.
- CAHN (Th.) et HOUGET (J.). — (1) Dégradation des glucides dans le tissu musculaire et biochimie de la contraction. *Revue critique; Ann. Physiol. et Phys. chim. Biol.*, 1933, **9**, 1.
- (2) Modifications chimiques accompagnant la contraction musculaire et l'hyperthermie. V. Unité du métabolisme musculaire et hypothèses au sujet du mécanisme de dégradation des glucides dans le muscle. Conclusions générales. *Ann. Physiol. et Phys. chim. biol.*, 1933, **9**, 427.
- (3) Le rôle de l'acide créatine-phosphorique dans la contraction musculaire. *C. R. Soc. Biol.*, 1932, **109**, 1355.
- CAHN (Th.), HOUGET (J.) et JACQUOT (R.). — Modifications chimiques accompagnant la contraction musculaire et l'hyperthermie. I. Description et critiques des méthodes analytiques. *Ann. Physiol. et Phys. Chim. biol.*, 1933, **9**, 205.
- CAJORI (F.), WRIGHT (L.) et STILZ (E.). — Ingested creatine. Its utilisation and rate of excretion by arthritic and normal subjects. *Arch. int. Med.*, 1928, **42**, 901.
- CANNAN (R.) et SHORE (A.). — The creatine-creatinine equilibrium. The apparent dissociation constants of creatine and creatinine. *Biochem. J.*, 1928, **22**, 920.
- CANTAROW (A.) et DAVIS (R.). — Blood non protein nitrogen and creati-

- nine in nephritis and prostatic obstruction. *J. Labor. a. clinic. Med.*, 1933, **18**, 502, d'après Ber., 1933, **74**, 123.
- CANTINIAUX (V.). — De l'existence d'une constante dans l'excrétion rénale de la créatinine. *C. R. Soc. Biol.*, 1923, **89**, 848.
- CAPUA (C.). — L'azione dell'ipobromito sulla allantoina, l'acido urico e la creatinina. *Biochimica e Ter. sper.*, 1932, **19**, 193, d'après Ber., 1933, **70**, 20.
- CARPENTIER (G.) et BRIGAUDET (M.). — Variations quantitatives de la créatinine urinaire au cours du travail musculaire et de l'exercice physique. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1927, **9**, 1085.
- CARSON (D.). — Creatine excretion in artificial hyperthyroidism. *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, 1928, **25**, 382, d'après Ber., 1928, **46**, 104.
- CASTAGNA (S.). — I. Azione della creatina sui muscoli lisci. II. Azione della creatina e creatinina sul cuore. III. Azione della creatinina sui muscoli lisci. *Studi sassar.*, 1928, **6**, 317, 319 et 353, d'après Ber., 1929, **49**, 625.
- CATHCART (E.). — Über die Zusammensetzung des Hungerharns. *Biochem. Z.*, 1907, **6**, 109.
- CHANUTIN (A.). — (1) The fate of creatine when administered to man. *J. biol. Chem.*, 1926, **67**, 29.
- (2) A study of the effect of creatine on growth and its distribution in the tissues of normal rats. *J. biol. Chem.*, 1927, **75**, 549.
- (3) The effect of fasting and creatine ingestion upon the creatine and nitrogen content of the white rat. *J. biol. Chem.*, 1930, **87**, VIII.
- (4) Studies on the creatine and nitrogen content of the whole rat after the feeding of a variety of diets and after nephrectomy. *J. biol. Chem.*, 1930, **89**, 765.
- (5) The influence of growth on a number of constituents of the white rat. *J. biol. Chem.*, 1931, **93**, 31.
- CHANUTIN (A.) et BEARD (H.). — A study of the effect of feeding creatine on growth and its distribution in the liver and muscle of normal mice. *J. biol. Chem.*, 1928, **78**, 167.
- CHANUTIN (A.), BUTT (H.) et ROYSTER (L.). — A study of progressive pseudo-hypertrophic muscular dystrophy in children after the administration of glycine and creatine. *J. biol. Chem.*, 1933, **100**, XXVI.
- CHANUTIN (A.) et KINARD (F.). — The relationship between muscle creatine and creatinine coefficient. *J. biol. Chem.*, 1933, **99**, 125.
- CHANUTIN (A.) et SHEARER (L.). — The effect of fasting on the creatine and nitrogen content of the body and muscle of the white rat. *J. biol. Chem.*, 1931, **91**, 475.
- CHANUTIN (A.) et SILVETTE (H.). — (1) Creatin metabolism in the nephrectomised white rat. *J. biol. Chem.*, 1929, **85**, 179.
- (2) A study of creatine metabolism during partial and complete nephrectomy in the white rat. *Amer. J. Physiol.*, 1929, **90**, 310.
- CHANUTIN (A.), SILVETTE (H.) et RAWLES (B.). — The influence of fasting and creatine feeding upon the creatine content of the tissues and blood of the white rat. *J. biol. Chem.*, 1928, **80**, 589.
- CHEVREUL. — Recherches sur la composition chimique du bouillon de viande *Académie des Sciences*, 19 mars 1832).
- CHIANCONE (F.). — I. Azione della creatina sul tono dei muscoli scheletrici.

- II. Azione della creatina sul tono dei muscoli lisci. *Boll. Soc. ital. Biol. sper.*, 1933, **8**, 270 et 272., d'après Ber., 1933, **74**, 645.
- CIMINO (S.). — L'influenza delle scottature sui corpi creatinici del sangue e dell'urina. *Fisiol. e Med.*, 1931, **2**, 545, d'après Ber., 1932, **65**, 318.
- CLARK (A.), EGGLETON (G.) et EGGLETON (P.). — (1) Phosphagen and cardiac function. *J. Physiol.*, 1931, **72**, 25 P.
 — (2) Phosphagen and cardiac function. *J. Physiol.*, 1932, **74**, 7 P.
 — (3) Phosphagen in the perfused heart of the frog. *J. Physiol.*, 1932, **75**, 332.
- CLARKE (R.) et SMITH (H.). — Absorption and excretion of water and salts by Elasmobranch Fishes. III. The use of xylose as a measure of the glomerulus filtrate in *Squalus Acanthias*. *J. Cell comp. Physiol.*, 1932, **1**, 131, cité dans SHANNON, JOLLIFFE et SMITH.
- COLUCCI (G.). — La ricerca della creatinina nei parkinsoniani. *Boll. soc. ital. Biol. sperim.*, 1931, **6**, 333, d'après Ber., 1932, **65**, 759.
- COPE (C.). — (1) The excretion of creatinine by the human kidney in health and in nephritis. *Quart. J. Med.*, 1931, **24**, 567.
 — (2) Inorganic sulphate excretion by the human kidney. *J. Physiol.* 1931, **76**, 329.
- CORBIA (A.). — L'influenza del Pancreas nel metabolismo dei corpi creatinici. *Clin. Pediatr.*, 1928, **10**, 195, d'après Ber., 1928, **46**, 393.
- CORI (G.) et CORI (C.). — I. A method for determination of hexosemonophosphate in muscle. II. The influence of epinephrine and insulin injections of hexosemonophosphate content of muscle. *J. biol. Chem.*, 1931, **94**, 561 et 581.
 — The relation of hexosephosphate to after formation of lactic acid. *Verh. 14. internat. Kongr. Physiol.*, 1932, p. 59.
- COX (G.) et ROSE (W.). — Can purines, creatinine or creatine replace histidine in the diet for purposes of growth? *J. biol. Chem.*, 1926, **68**, 769.
- CRAWFORD (A.J.). — Urinary creatinine as a test of renal efficiency. *Lancet.*, 1930, II, 1177.
- CUTHBERTSON (D.). — Influence of prolonged rest on metabolism. *Biochem. J.* 1929, **23**, 1328.
- DANIELS (A.) et HEJINIAN (L.). — (1) Growth in infants from the standpoint of physical measurements and nitrogen metabolism. I. Creatinine. *Amer. J. Dis. Childr.*, 1929, **37**, 1128.
 — (2) Growth of infants from the standpoint of physical measurements and of nitrogen metabolism. II. Creatine. III. Uric acid. *Amer. J. Dis. Childr.*, 1929, **38**, 499 et 507.
- D'ANTONA (L.). — Il ricambio della creatinina nel diabete insipido. *Arch. Ist. Biochim. ital.*, 1931, **3**, 187, d'après Ber., 1932, **65**, 496.
- DAVENPORT (H.), DAVENPORT (H.) et RANSON (S.). — Chemical studies of muscle contracture. IV Changes in phosphorus, nitrogen and fat produced by Tetanos toxin. *J. biol. Chem.*, 1930, **87**, 295.
- DE FAVENTO (P.). — Considerazioni sulla creatininemia. *Boll. Soc. ital. Biol. sper.*, 1933, **8**, 156, d'après Ber., 1933, **74**, 509.
- DEFFINS. — Les corps créatiniques urinaires. *Thèse Méd. Paris*, 1919.
- DEROT (M.). — La créatinémie. *Thèse Med. Paris.*, 1932.
- DESCOMBES (E.). — Beitrage zur Physiologie der Drusen (Prof. Asher) CXXVI. Die Ausscheidung von Kreatinin und Farbstoffen bei

- Diuresen unter möglichst physiologischen Bedingungen. *Biochem. Z.*, 1932, **246**, 59.
- DE TONI (G.) et MARCIALIS (I.). — Contributo alla conoscenza della funzione escretoria dello stomaco. I. Sul contenuto di acido urico, creatina e creatinina del succo gastrico di bambini sani. *Biochimic. e terap. sperim.*, 1927, **14**, 353, d'après Ber., 1928, **44**, 656.
- DEUEL (H.), SANDIFORD (I.), SANDIFORD (K.) et BOOTHBY (W.). — I. A study of the nitrogen minimum. The effect of 63 days of a protein free diet on the nitrogen partition products in the urine and on the heat production. II. The effect of thyroxin on the respiratory and nitrogen metabolism of an normal subject following prolonged nitrogen free diet. *J. biol. Chem.*, 1928, **76**, 391 et 407.
- DIAS (A.). — Le pronostic des néphrites chroniques. *Presse Méd.*, 1928, **II**, 1236.
- DUDLEY (H.). — On the active principles of the pituitary gland. *J. Pharmacol.*, 1923, **21**, 103.
- DULIÈRE (W.). — (1) Recherches sur le phosphagène. *C. R. Soc. Biol.*, 1928, **98**, 1252.
- (2) The condition of creatine in amphibian voluntary muscle. *Biochem. J.*, 1929, **23**, 921.
- (3) La fonction physiologique de la créatine dans le muscle strié. *Rev. belge. sci. med.*, 1931, **3**, 730, d'après Ber., 1932, **64**, 64.
- (4) La créatine et l'acide orthophosphorique dans le muscle utérin. *Verh. 14. internat. Kongr. Physiol.*, 1932, p. 73.
- DUSSER DE BARENNE (J.) et TERAERT (D.). — Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Innervation und Chemismus der quergestreiften Muskeln. I. *Arch. ges. Physiol.*, 1922, **195**, 370.
- EADIE (G.) et HUNTER (A.). — The apparent dissociation constants of creatine and creatinine. *J. biol. Chem.*, 1926, **67**, 237.
- EDGAR (G.) et HINEGARDNER (W.). — The preparation of creatinine from creatine. *J. biol. Chem.*, 1923, **56**, 881.
- EDGAR (G.) et SHIVER (H.). — Equilibrium between creatine and creatinine in aqueous solution. The effect of hydrogen ion. *J. Am. Chem. Soc.*, 1925, **47**, 1179.
- EDWARDS (J.) et CONDORELLI (L.). — Studies on aglomerular and glomerular kidneys. II. Physiological. *Am. J. Physiol.*, 1928, **86**, 383.
- EGGLETON (P.) et EGGLETON (G. P.). — (1) The inorganic phosphate and a labile form of organic phosphate in the gastrocnemius of the frog. *Biochem. J.*, 1927, **21**, 190.
- (2) The physiological significance of « Phosphagen ». *J. Physiol.*, 1927, **63**, 155.
- (3) Determination of phosphagen and other phosphorus compounds in muscle-tissue. *J. Physiol.*, 1929, **68**, 193.
- (4) The diffusion of creatine and urea through muscle. *J. Physiol.*, 1930, **70**, 294.
- (5) Recent progress in the chemistry of muscular contraction. *Biol. Rev. Cambridge Philos. Soc.*, 1933, **8**, 46.
- EICHELBERGER (M.). — The effect of light on creatinine and creatine excretion and basal metabolism. *J. Biol. Chem.*, 1926, **69**, 16.
- EIMER (K.). — (1) Studien über den Kreatin-Kreatininstoffwechsel. I. Harnkreatinin und Ernährung. *Z. ges. exp. Med.*, 1930, **74**, 738.

- EIMER (K.). — (2) Über den Kreatin-Kreatininstoffwechsel des gesunden und kranken Menschen. *Verh. dtsch. ges. inn. Med.*, 1930, p. 162, d'après Ber., 1931, **57**, 88.
- (3) Studien über den Kreatin-Kreatininstoffwechsel. I. Harn-kreatinin und Muskelarbeit. *Z. ges. exp. Med.*, 1931, **75**, 428.
- (4) Studien über den Kreatin-Kreatininstoffwechsel. III. Mitt. Beziehungen der Kreatinkörperausscheidung zu Stoffwechsel und Schilddrüsenfunktion. *Z. ges. exp. Med.*, 1931, **77**, 455.
- EKEHORN (G.). — On the principles of renal function. *Acta med. Scandin.*, 1931, suppl. XXXVI (un vol. de 700 pages).
- ELLINGER (A.) et MATSUOKA (Z.). — Darstellung von Phenylglycocycamiden, ihr Verhalten gegen Alkalien nebst Versuchen über die Veränderungen des Kreatins durch verdünntes Alkali. *Z. physiol. Chem.*, 1914, **89**, 441.
- ERLENMEYER (E.). — Über die relative Konstitution der Fleischbasen und die einfachste Synthese des Guanidins. *Ann. Chem. Pharm.*, 1868, **146**, 259.
- ERLER (S.) et PAWLOVSKY (K.). — Der Stickstoffwechsel beim Saugkalb mit Milchkütterung. *Biochem. Z.*, 1930, **228**, 89.
- FAILEY et BRAND. — The electrometric titration of creatine esters hydrochlorides and some related compounds. *J. biol. Chem.*, 1933, **102**, 767.
- FASOLD (H.) et LOESCHKE (A.). — Über den Einfluss grosser Kreatingaben auf die Ausscheidung der Phosphorsäure im Harn. *Z. Kinderheilk.*, 1932, **52**, 358.
- FAURE-BEAULIEU et WAHL (R.). — A propos du traitement des myopathies par le glycole. *Paris médical*, 1933, p. 448.
- FEINSCHMIDT (O.) et FERDMANN (D.). — Die Einwirkung von Adrenalin auf den Kreatinphosphorsäuregehalt der Muskeln. *Biochem. Z.*, 1929, **205**, 325.
- FELDMANN (L.) et WILHELM (A.). — Über die Kreatininausscheidung bei Basedow-Kranken. *Med. Klinik.*, 1927, **23**, 1794.
- FERDMANN (D.). — (1) Zur Frage der Kreatinphosphorsäure und seiner Bestimmungsmethode. *Z. physiol. Chem.*, 1928, **178**, 52.
- (2) Über den Einfluss von dauernden Kontraktionen auf den Gehalt von Tauben- und Kaninchenmuskeln an Phosphorverbindungen. *Z. physiol. Chem.*, 1929, **185**, 239.
- FERDMANN (D.) et FEINSCHMIDT (O.). — (1) Über die Verteilung der Kreatinphosphorsäure in verschiedener Muskeln und Organen. *Z. physiol. Chem.*, 1928, **178**, 173.
- (2) Über den Einfluss des Trainierens des Muskels auf seinen Gehalt an Phosphorverbindungen. *Z. physiol. Chem.*, 1929, **183**, 261.
- FIESCHI (A.) et GAVAZZENI (M.). — Sul chimismo cardiaco. VI. Fosfogeno, fosforo e creatina nel miocardio nel corso della tireotossicosi acuta. *Riv. Pat. sper.*, 1932, **9**, 17 d'après Ber., 1933, **71**, 405.
- FISKE (C.) et SUBBAROW (Y.). — (1) The isolation and function of phosphocreatine. *Science*, 1928, **67**, 169.
- (2) Phosphocreatine. *J. Biol. Chem.*, 1929, **81**, 629.
- FOLIN (O.). — (1) Beitrag zur Chemie des Kreatinins und Kreatins im Harne. *Z. physiol. Chem.*, 1904, **41**, 223.

- FOLIN (O.). — (2) Laws governing the chemical composition of urine. *Am. J. Physiol.*, 1905, **13**, 66.
- (3) Unlaked blood as a basis for blood analysis. *J. biol. Chem.*, 1930, **86**, 173.
- FOLIN (O.) et DOISY (E.). — Impure picric acid as a source of error in creatine and creatinine determinations. *J. biol. Chem.*, 1917, **28**, 349.
- FOLIN (O.) et SVEDBERG (A.). — Diffusible non proteins constituents of blood and their distribution between plasma and corpuscles. *J. Biol. Chem.*, 1930, **88**, 715.
- FOLIN (O.) et WU (H.). — A system of blood analysis. *J. Biol. Chem.*, 1919, **38**, 81.
- Fonteyne (P.) et Ingelbrecht (P.). — L'existence d'un coefficient créatino-sécrétoire pour le rein. *C. R. Soc. Biol.*, 1923, **88**, 642.
- FRANKS (W.). — Phosphate in tumors and muscle. *J. Physiol.*, 1932, **74**, 195.
- FREUND. — Neue Ergebnisse zur Frage des Muskeltonus. *Klin. Woch.* 1932, **11**, 137.
- FREY (K.). — Über den Einfluss des Insulins und Adrenalins auf den Kreatinin-Kreatin- und Phosphorsäuregehalt des Blutes. 3. Tagung der Ungarischen Physiologischen Gesellschaft. *Szeged*, 6, 1933, d'après Ber, 1933, **74**, 183.
- GAEBLER (O.). — (1) The decomposition of creatinine with baryta. *J. biol. Chem.*, 1926, **69**, 613.
- (2) The determination of creatinine in blood. *Amer. J. Physiol.*, 1929, **90**, 355.
- (3) Further studies on blood creatinine. *J. biol. Chem.*, 1930, **89**, 451.
- GAEBLER (O.) et KELTSCH (A.). — On the nature of blood creatinine. *J. biol. Chem.*, 1928, **76**, 337.
- GAROT (L.). — (1) I. L'excrétion des corps créatiniques au cours de l'inanition protéique. II. L'élimination des corps créatiniques en fonction de la rétention azotée au cours de la croissance. III. L'excrétion de la créatinine et la grandeur de la dépense énergétique dans l'espèce humaine. *Arch. int. Physiol.*, 1927, **29**, 55, 65 et 326.
- (2) I. L'excrétion des corps créatiniques chez le nourrisson sain. II. L'influence des protides exogènes sur l'excrétion des corps créatiniques chez le nourrisson. III. Créatinurie et inanition protéique chez le nourrisson. *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **101**, 1157, 1159 et 1160.
- (3) Contribution à l'étude des troubles du métabolisme clinique dans la dénutrition grave du nourrisson. *Rev. franç. de Pédiatrie*, 1930, **6**, 265.
- GAVRILA (J.). — Créatinine et créatine du sang et du liquide céphalo-rachidien chez les sujets normaux et chez les néphrétiques azotémiques. *C. R. Soc. Biol.*, 1932, **109**, 316.
- GAVRILA (J.), VIOR (V.) et RAMNEANTZU. — La créatininémie et la créatinémie. I. Chez l'homme normal. II. Dans quelques cas pathologiques. *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **100**, 380 et 381.
- GEMMILL (C.) et RIBERIO (B.). — A study of the phosphates and creatine in blood of man after strenuous muscular exercise. *Verh. 14. internat. Kongr. Physiol.*, 1932, p. 98.

- GENEVOIS (L.). — Traduction française du livre de O. Meyerhof : la chimie de la contraction musculaire. Hermann, éd., 1932.
- La chimie du muscle vivant. *Biol. méd.*, 1933, **23**, 400.
- GERARD (R.). — Metabolism of the nerve. *Physiol. Rev.*, 1932, **12**, 469.
- GERARD (R.) et TUPIKOW (N.). — (1) Creatine in medullated nerve. *Proc. Soc. exp. biol. a. Med.*, 1930, **27**, 360, d'après Ber., 1930, **56**, 491.
- (2) Creatine in nerve and muscle. *Amer. J. Physiol.*, 1931, **97**, 523.
- GERARD (R.) et WALLEN (J.). — Studies on nerve metabolism. V. Phosphates. *Am. J. Physiol.*, 1929, **89**, 108.
- GIANNANTONI (C.). — Ricerche sulla compositione chimica del sangue dei catarattosi. La creatina e la creatinina nel sangue dei catarattosi. *Ann. Ottalm.*, 1928, **56**, 916, d'après Ber., 1929, **51**, 787.
- GOETTSCH (M.) et BROWN (E.). — Muscle creatine in nutritional muscular dystrophy of the rabbit. *J. biol. Chem.*, 1932, **97**, 549.
- GOLDBERG (A.) et LEPSKAJA (M.). — Zur Physiologie und Pathologie der Ermüdung. I. *Z. ges. exp. Med.*, 1927, **55**, 214.
- GOLDBERG (A.), LEPSKAJA (M.) et MICHLIN (M.). — Zur Physiologie und Pathologie der Ermüdung. IV. *Z. ges. exp. Med.*, 1930, **74**, 338.
- GOVAERTS (P.) et CAMBIER (P.). — L'élimination maxima du glucose sous l'action de la phlorizine (Critique de la théorie du seuil du glucose d'Ambard et Chabanier). *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris.*, 1934, **50**, 474.
- GRANT, LORIMER (R.), CHRISTMAN (A.) et LEWIS (H.). — Exogenous arginine as the precursor of creatine in the dog. *Proc. soc. exp. Biol. a. Med.*, 1929, **27**, 231, d'après Ber., 1930, **55**, 489.
- GREENWALD (I.). — (1) The chemistry of Jaffé's reaction for creatinine. II. The effect of substitution in the creatinine molecule and a possible formula for the red tautomer. III. 2, 6-dinitrophenol. *J. Am. Chem. Soc.*, 1925, **47**, 1443 et 2620.
- (2) The chemistry of Jaffé's reaction for creatinine. IV. A compound of creatinine, picric acid, and sodium hydroxyde. *J. biol. Chem.*, 1928, **77**, 539.
- (3) The chemistry of Jaffé's reaction for creatinine. V. The isolation of the red compound. *J. biol. Chem.*, 1928, **80**, 103.
- (4) A note on ammonium creatinine picrate and its possible use in the preparation of creatinine. *J. biol. Chem.*, 1929, **81**, 73.
- (5) The chemistry of Jaffé's reaction for creatinine. VI. A compound of picric acid with two molecules of creatinine. Its combinations with acid and alkali. *J. biol. Chem.*, 1930, **86**, 333.
- (6) On the presence of creatine in invertebrates. *Verh. 14. internat. Kongr. Physiol.*, 1932, p. 103.
- GREENWALD (I.) et Mc GUIRE (G.). — The estimation of creatinine and creatine in the blood. *J. biol. Chem.*, 1918, **34**, 103.
- GROSS (E.) et STEENBOCK (H.). — Creatinuria. II. Arginine and cystine as precursors of creatine. III. The effect of thyroid feeding upon creatinuria. *J. biol. Chem.*, 1921, **47**, 33 et 45.
- GRUBER (G.) et PELLEGRINI (A.). — Kreatinin als Fehlerquelle bei der Blutzuckerbestimmung nach Crecelius-Seifert. *Wien. med. Wschr.*, 1932, **II**, 1253.
- GRZYCKI (S.). — (1) Elimination de la créatinine et des sels par l'urine sous l'action de différents régimes. *C. R. Soc. Biol.*, 1930, **104**, 1096.

- GRZYCKI (S.). — (2) Beitrag zur Kenntniss der Kreatininausscheidung. *Klin. Woch.*, 1930, **9**, 2257.
- (3) Sur l'élimination de la créatinine dans l'hémoglobinurie paralytique chez le cheval. *C. R. Soc. Biol.*, 1930, **105**, 419.
- (4) Über die Relation von Kreatinin und Milchsäure im Pferdeblut bei Tetanus. *Klin. Woch.*, 1932, **11**, 865.
- (5) La créatinine et l'acide lactique du sang au cours du tétanos du cheval. *C. R. Soc. Biol.*, 1932, **110**, 799.
- GUHR (M.). — Creatinin in the urine as an index of degree of basal metabolism. *West. J. Surg.*, 1931, **39**, 921, d'après Ber., 1932, **66**, 590.
- H... (Dr.). — Zur Therapie der progressiven Muskelatrophie (Selbstbeobachtungen). *Münchn. Med. Woch.*, 1933, **80**, 1865.
- HAHN (A.) et BARKAN (G.). — Über die gegenseitige Umwandlung von Kreatin und Kreatinin. I et II. *Z. Biol.*, 1920, **72**, 25 et 305.
- HAHN (A.) et FASOLD (H.). — Über die Salzbildung von Kreatin mit Natronlauge. *Z. Biol.*, 1925, **82**, 473.
- Über die gegenseitige Umwandlung von Kreatin und Kreatinin. *Z. Biol.*, 1925, **83**, 283.
- HAHN (A.) et MEYER (G.). — Über die gegenseitige Umwandlung von Kreatin und Kreatinin. III. Die Bestimmung von Kreatinin und Kreatin im Blutserum. IV. Die Entstehung von Kreatinin im Organismus. *Z. Biol.*, 1922, **76**, 247 et 1923, **78**, 91.
- HAJOS (K.) et MAZGON (R.). — Untersuchungen über die Wirkung des Parathormones auf den R-N, Harnsäure- und Kreatiningehalt des Blutserums. *Z. ges. exp. Med.*, 1930, **70**, 459.
- HANEL (G.). — Über die Abhängigkeit der Kreatin-Kreatininausscheidung des Menschen vom vegetativen Nervensystem und Säurebasenhaushalt. *Marburg Diss.*, d'après Ber., 1932, **64**, 404.
- HARDEN (A.) et NORRIS (D.). — The diacetyl reaction for proteins. *J. Physiol.*, 1911, **42**, 332.
- HARDING (V.) et GAEBLER (O.). — (1) The constancy of the creatine creatinine excretion in children on a high protein diet. *J. biol. Chem.*, 1922, **54**, 579.
- (2) The influence of the positive nitrogen balance upon creatinuria during growth. *J. Biol. Chem.*, 1923, **57**, 25.
- HEDON (L.). — Créatininurie et contraction musculaire. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1933, **15**, 407.
- HEDRICH (W.). — Kreatinstoffwechsel bei Morbus Basedow und Hyperthyreosen. *Dtsch. Arch. Klin. Med.*, 1931, **171**, 27.
- HEESCH (O.) et TSCHERNING (R.). — Histo-hämorenale Verteilungsstudien. V. Mitt. (Physiol. Tl.) : Kreatinin. *Z. Klin. Med.*, 1926, **104**, 277.
- HEINTZ (W.). — Über das Kreatin im Harn. *Poggendorff's Ann. Phys. Chem.*, 1847, **70**, 466.
- HILL (A.). — The revolution in physiology of muscle. *Physiol. Rev.*, 1932, **12**, 56.
- HILL (R.). — The effect of the administration of creatine on the blood sugar. *J. biol. Chem.*, 1928, **78**, IV.
- HILL (R.) et MATTISON (I.). — Studies on creatine. I. The effect of creatine on the blood-sugar. *J. biol. Chem.*, 1929, **82**, 679.
- HIRST (M.) et IMRIE (C.). — Creatine and rigidity. *Quart. J. Med.*, 1928, **21**, 401.

- HOBER (R.). — Über die Kreatininausscheidung durch die Froschniere. *Arch. f. die ges. Physiol.*, 1932, **230**, 327.
- HODGSON (P.) et LEWIS (H.). — Physical development and the excretion of creatine and creatinine by women. *Amer. J. Physiol.*, 1928, **87**, 288.
- HOLTEN (C.) et BRANDT-REHBERG (P.). — Studies on the pathological function of the Kidneys in renal disease, especially Bright's Disease I. *Acta Med. Scand.*, 1931, **74**, 479.
- HOUGET (J.). — (1) Modifications chimiques accompagnant la contraction musculaire et l'hyperthermie. II. Composition du muscle, du foie et du sang de chiens normaux. *Ann. Physiol. et Phys. Chim. biol.*, 1933, **9**, 247.
- (2) Modifications chimiques accompagnant la contraction musculaire et l'hyperthermie. III. Variation de composition du muscle, du sang et du foie après un travail musculaire prolongé. *Ann. Physiol. et Phys. Chim. biol.*, 1933, **9**, 277.
- HOWE (P.) et HAWK (P.). — Fasting studies. I. Nitrogen partition and physiological resistance as influenced by repeated fasting. *J. Am. Chem. Soc.*, 1911, **33**, 215.
- HOWE (P.), MATTILL (H.) et HAWK (P.). — Fasting studies. III. Nitrogen partition of two men through seven-day fasts following the prolonged ingestion of a low-protein diet. *J. Am. Chem. Soc.*, 1911, **33**, 568.
- HUBBARD (R.). — Urea and creatinine concentration in the blood; statistical study. *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, 1928, **25**, 261, d'après Ber., 1928, **46**, 240.
- HUNTER (A.). — (1) Creatine and creatinine. Monographie. Longmanns, Green, and Co. London, 1928.
- (2) The creatine content of the muscles and some other tissues in fishes. *J. biol. Chem.*, 1929, **81**, 513.
- HUNTER (A.) et CAMPBELL (W.). — (1) The distribution of creatinine and creatine between the corpuscles and plasma of the blood. *J. biol. Chem.*, 1917, **29**, XVIII.
- (2) The probable accuracy, in whole blood and plasma, of colorimetric determinations of creatinine and creatine. *J. biol. Chem.*, 1917, **32**, 195.
- HYDE (E.) et ROSE (W.). — Arginine feeding and creatine-creatinine excretion in man. *J. biol. Chem.*, 1929, **84**, 535.
- HYND (A.) et MACFARLANE (M.). — Studies on the interaction of aminocompounds and carbohydrates. III. The action of nitrous acid on certain nitrogenous sugar derivatives and related compounds. *Biochem. J.*, 1926, **20**, 1264.
- IDE (H.) et HONGO (Y.). — Über Kreatin und Kreatinin im Magensaft. *Nagasaki Igakkai Zassi*, 1932, **10**, 858 (résumé en allemand).
- IKOMA (S.). — Über den Einfluss der Gallensauren auf den Kreatinstoffwechsel. *Okayama Igakkai Zassi*, 1928, **40**, 890, d'après Ber., 1929, **47**, 87.
- IMRIE (C.) et JENKINSON (C.). — (1) The influence of the parathyroid on the metabolism of creatine and phosphoric acid. II. Regulation of creatinephosphate after thyroparathyroidectomy. *J. Physiol.*, 1932, **75**, 373.

- IMRIE (C.) et JENKINSON (C.). — (2) The influence of the parathyroid on the metabolism of creatine and phosphoric acid. *J. Physiol.*, 1933, **79**, 218.
- ING (H.). — Creatine and creatinine. II. Alleged acyl derivatives of creatine. *J. Chem. Soc.*, 1932, p. 2198.
- ING (H.), en collaboration avec KEKWICK (R.) et RICHARDSON (G.). — Creatine and creatinine. Pt. I. Acyl derivatives of creatinine. *J. Chem. Soc.*, 1932, p. 2047.
- ISHIKAWA (K.). — Excretion of creatine and creatinine in the urine. *Med. news. Japan*, 1929, n° 1244, 137, d'après Abs., 1930, p. 808.
- JAFFE (M.). — Über den Niederschlag welchen Pikrinsäure in normalen Harn erzeugt und über eine neue Reaktion des Kreatinins. *Z. physiol. Chem.*, 1886, **10**, 391.
- JOLLIFFE (N.) et CHASIS (H.). — (1) Filtration and secretion of exogenous creatinine in man. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.*, 1933, **30**, 586, d'après Ber., 1933, **74**, 289.
- (2) The filtration and secretion of exogenous creatinine in man. *Amer. J. Physiol.*, 1933, **104**, 677.
- JOLLIFFE (N.) et SMITH (H.). — (1) The excretion of urine in the dog. I. Theurea and creatinine clearances on a mixed diet. *Am. J. Physiol.* 1931, **98**, 572.
- (2) The excretion of urine in the dog. II. The urea and creatinine clearance on cracker meal diet. *Am. Journ. Physiol.*, 1931, **99**, 101.
- KACL (K.). — Der Einfluss der Muskelarbeit auf den Kreatin- und Kreatininhalt im Blute normaler Menschen. *Biochem. Z.*, 1932, **245**, 452.
- KAFIEVA (E.). — Reststickstoff und Kreatinin bei verschiedenen Dauerdiäten. *Fiziol. Z.*, 1932, **15**, 446, d'après Ber., 1933, **71**, 713.
- KARSHAN (M.), FREEMAN (R.) et MILLER (E.). — Creatine-Creatinine excretion and serum calcium in normal male children. *Arch. of. Pediatr.*, 1929, **46**, 323, d'après Ber., 1929, **51**, 472.
- KASELL (B.). — Creatinine determination with the Pulfrich photometer. *J. biol. Chem.*, 1933, **100**, LVIII.
- KAZIRO (K.) et TAKU (A.). — Über den Einfluss des Adrenalins und der Cholsäure auf die Kreatininausscheidung. *J. Biochem. Japan*, 1929, **11**, 203, d'après Ber., 1930, **54**, 745.
- KEPLER (E.) et BOOTHBY (W.). — Creatinuria in hyperthyroidism. *Am. J. med. Sciences*, 1931, **182**, 476.
- KING (H.). — A new synthesis of creatine and alacreatine. *J. chem. Soc.*, 1930, p. 2374.
- KISCH (B.). — (1) Nachweis von Phosphagen im elektrischen Organ von Torpedo. *Biochem. Z.*, 1930, **225**, 183.
- (2) Sur le phosphagène de l'organe électrique de la torpille. *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **113**, 1035.
- KLERCKER (Af K.). — Über Ausscheidung von Kreatin und Kreatinin in fieberhaften Erkrankungen. *Z. klin. Med.*, 1909, **68**, 22.
- KOPLOWITZ (E.). — (1) Bestimmung des Kreatinins und des Kreatins in kleinen Blutmengen. *Biochem. Z.*, 1929, **211**, 475.
- (2) Wechselbeziehungen zwischen Kreatin und Kohlehydratstoffwechsel. I. Einfluss peroraler Kreatingaben auf Blutzuckerspiegel und Insulinwirkung. II. Einfluss peroraler Kreatingaben auf den Nuchternblutzucker von Diabetikern während der Insulinbehandlung. *Z. Klin. Med.*, 1930, **112**, 150 et 165.

- KOPLOWITZ (E.). — (3) Wechselbeziehungen zwischen Kreatin und Kohlehydratstoffwechsel. III. Einfluss peroraler Kreatingaben auf den Blutzuckerspiegel nach längerer Kreatinverabfolgung. *Z. Klin. Med.*, 1930, **112**, 584.
- (4) Wechselbeziehungen zwischen Kreatin- und Kohlehydratstoffwechsel. IV. Einfluss subcutaner Insulininjektionen auf den Kreatinin- und Kreatinspiegel des Blutes. *Z. Klin. Med.*, 1930, **113**, 605.
- (5) Zur Bestimmung des Kreatinins und des Kreatins in kleinen Blutmengen. *Biochem. Z.*, 1930, **221**, 264.
- KOSTAKOW (S.). — Progressive Muskeldystrophie, Vererbung und Glykokollbehandlung. *Klin. Woch.*, 1934, **13**, 219.
- KOSTAKOW (S.) et SLAUKE (A.). — Die Glykokollbehandlung der progressiven Muskeldystrophie, zugleich ein Beitrag zur Herkunft des Kreatins. *Dtsch. Arch. klin. Med.*, 1933, **175**, 25.
- KREPS (E.). — The breakdown and resynthesis of phosphagen in frozen thawed muscles. *Proc. Roy. Soc.*, 1931, **B. 108**, 545.
- KRUGER (F.). — Über die Kreatin-Kreatinin-Ausscheidung mit dem Harn bei fleischfreier und fleischhaltiger Nahrung. *Z. ges. exp. Med.*, 1932, **82**, 334.
- KUTSCHER (F.). — Über einige Extraktstoffe des Flusskrebsses. Zugleich ein Beitrag zur Kenntniss der Kreatinbildung im Tier. *Z. Biol.*, 1914, **64**, 240.
- KUTSCHER (F.) et ACKERMANN (D.). — Über das alternative Vorkommen von Kreatin(in) und Arginin bei Vertebraten beziehungsweise Avertebraten. *Z. physiol. Chem.*, 1931, **199**, 266.
- The comparative chemistry of vertebrates and invertebrates. *Ann. Rev. of Biochem.*, 1933, **2**, 355.
- LANG (K.). — (1) Nebennierenrinde und Muskelchemismus. *Arch. f. ges. Physiol.*, 1932, **229**, 60.
- (2) Über den Mechanismus der Diacetylreaktion von Guanidinen; ihre Umformung und Anwendung zur kolorimetrischen Bestimmung von Kreatin und Arginin. *Z. physiol. Chem.*, 1932, **208**, 273.
- LASCH (F.). — Über den Einfluss der erloschenen Sexualdrüsenfunktion auf den Kreatinstoffwechsel. *Z. ges. exp. Med.*, 1932, **81**, 314.
- LAUDAT (M.). — (1) Le dosage de l'urée dans le sang à l'état normal et au cours des états pathologiques. Résultats comparatifs obtenus par méthodes à l'hypobromite et au xanthidrol. *C. R. Soc. Biol.*, 1920, **83**, 730.
- (2) Méthode d'analyse permettant d'établir la « formule azotée » du sérum sanguin. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1927, **9**, 137.
- LAZZARI (A.) et SCOZ (G.). — I composti fosforati della ghiandola sottomascellare del cane. *Verh. 14. internat. Kongr. Physiol.*, 1932, p. 152.
- LEIKOLA (E.). — Über die Reaktion von Jaffe zum Nachweis des Kreatinins. *Acta soc. med. Fennicae « Duodecim »*, 1927, **8**, 1, d'après Ber., 1927, **41**, 658.
- LESNÉ, HAZARD (R.) et LANGLE. — Teneur du sang en créatinine chez l'enfant normal et chez l'enfant malade. *C. R. Soc. Biol.*, 1925, **92**, 23.
- LICKINT (F.). — Kann in der allgemeinen Diagnostik die Reststickstoffbestimmung durch die Kreatininbestimmung ersetzt werden? *Klin. Woch.*, 1928, **7**, 2341.

- LIEBEN (F., et LASZLO (D.). — Über die Beziehungen des Kreatins zum Eiweiss und Kohlenhydratstoffwechsel. *Biochem. Z.*, 1926, **176**, 403.
- LIEBIG (J.). — (1) Recherches de chimie animale. *C. R. Acad. Sc.*, 1847, **24**, 69 et 195.
— (2) Kreatin und Kreatinin, Bestandtheile des Harns des Menschen *J. prakt. Chem.*, 1847, **40**, 288.
- LIGHT (A.) et WARREN (C.). — Creatinuria in adolescent males. *J. biol. Chem.*, 1934, **104**, 121.
- LINNEWEH (W.). — (1) Über das angebliche Vorkommen von Kreatin und Kreatinin im Erdboden und in der Pflanze. *Z. Biol.*, 1927, **86**, 345.
— (2) Über den fermentativen Abbau des Kreatinins. *Z. Biol.*, 1930, **90**, 109.
- LIVIERATO (S.). — Sull' importanza fisiopatologica e diagnostica della creatina e della creatinina. *Scritti med. in onore Gabbi.*, 1930, **1**, 290, d'après Ber., 1931, **61**, 753.
- LJUBARSKAJA (T.). — Der Kreatinstoffwechsel im Gehirne von Tauben im Hunger und bei Polyneuritis. *Arch. f. ges. Physiol.*, 1928, **218**, 627.
- MAC CLUGAGE (H.), BOOTH (G.) et EVANS (F.). — Creatine excretion in abnormal states of nutrition. *Amer. J. Med. Sciences*, 1931, **181**, 349.
- MAC COLLUM (E.) et STEENBOCK (H.). — On the creatine metabolism of the growing pig. *J. biol. Chem.*, 1912, **13**, 209.
- MAC KAY (E.). — Relation of creatinine excretion in urine to plasma creatinine concentration. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.*, 1930, **27**, 524, d'après Ber., 1930, **56**, 754.
- MAC KAY (E.) et COCKRILL (J.). — The regulation of renal activity. XII the relation of the rate of creatinine excretion in the urine to the plasma concentration. *Amer. J. Physiol.*, 1930, **94**, 220.
- MACKLER, OLMSTED et SIMPSON. — Phosphocreatine as a buffer in mammalian muscle. *Amer. J. Physiol.*, 1930, **94**, 626.
- MAGEE (C.). — I. Creatin and creatinin metabolism in progressive muscular dystrophy. Report of two cases and controls. II. Excretion of creatin and creatinine. Hourly excretion in normal children and in children with progressive muscular dystrophy. *Amer. J. Dis. Childr.*, 1932, **43**, 19 et 322.
- MAILLARD (L.) et CLAUSMANN (P.). — Contribution numérique à l'étude de l'excrétion urinaire de l'azote et du phosphore. VI. La créatinine. *J. Physiol. et Pathol. gén.*, 1910, **12**, 183.
- MARENZI (A.). — Der Gehalt des Muskels an Phosphokreatin und Glutathion bei hypophysenberaubten Kröten. *Rev. Soc. arg. Biol.*, 1933, **2**, 43 (en espagnol), d'après Ber., 1934, **76**, 118.
- MARKOWICZ (W.) et BOCK (D.). — Über Kreatin und Kreatininausscheidung bei der Trichinose. *Z. ges. exp. Med.*, 1931, **79**, 301.
- MARONGIU (M.). — Il comportamento dei corpi creatinici dopo le narcosi e nelle malattie del fegato e della milza. *Policlinico, sez. chir.*, 1926, **33**, 619.
- MARSHALL (E.) et GRAFFLIN (A.). — The function of the proximal convoluted segment of the renal tubule. *J. Cell. comp. Physiol.*, 1932, **1**, 161, cité dans Shannon, Jolliffe et Smith.
- MARTINO (G.). — (1) Effetti della stimolazione vagale sul fosfogeno del cuore

- e dello stomaco. *Boll. Soc. Ital. Biol. sper.*, 1929, **4**, 962, d'après Ber., 1930, **54**, 456.
- MARTINO (G.). — (2) Sul significato fisiologico della fosfocreatina muscolare. *Arch. Farmacol. sper.*, 1929, **50**, 31 et 33.
- '3) I. Sul comportamento della fosfocreatina nei muscoli enervati. II. Comportamento della fosfocreatina nella stimolazione del sympatico cardiaco. *Bol. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 1931, **6**, 168 et 171, d'après Ber., 1932, **63**, 734 et 735.
- MARUYAMA (H.). — Studien über die reduzierenden Substanzen im Gehirn. I. Mitt. 1. Über eine neue Methode zur Unterscheidung des Reduktionsvermögens des Zuckers und des Kreatinins. 2. Über die Bestimmung des sogenannten echten Blutzuckers mit Hilfe einer neuen Methode. *Biochem. Z.*, 1932, **253**, 161 et 172.
- MASAYAMA (T.), BRENTANO (C.) et RIESSER (O.). — Zur Frage der Beziehungen zwischen Kohlehydrat. und Kreatinstoffwechsel im Muskel. *Klin. Woch.*, 1932, **10**, 840.
- MASAYAMA (T.) et RIESSER (O.). — Über die Beziehungen des Glykogens zu Kreatin und Kreatinphosphorsäure im Kaninchenmuskel. *Biochem. Z.*, 1931, **234**, 323.
- MATSUMOTO (M.). — On the inorganic and phosphagen phosphorus content of the brain. *Jap. J. Med. Sci. Trans.*, II, 1933, **2**, 85, d'après Ber., 1933, **74**, 131.
- MAWSON (C.). — The resynthesis of creatinephosphoric acid in frog's muscle poisoned with iodoacetic acid. *J. Physiol.*, 1933, **78**, 295.
- MELLANBY (E.). — Creatin and creatinin. *J. Physiol.*, 1908, **36**, 447.
- MENASCI (R.). — Contributo allo studio della creatininemia nelle nefriti. *Policlinico, sez. Med.*, 1926, **33**, 347.
- MEYER (E.). — Über Kreatin. und Kreatininausscheidung bei Krankheiten. *Deutsch. Arch. klin. Med.*, 1920, **134**, 219.
- MEYER (C.) et ROSE (W.). — Arginine metabolism. II. Arginine content of diet and creatine-creatinine production during growth. *J. biol. Chem.*, 1933, **102**, 461.
- MEYERHOF (O.). — Über die Bedeutung der Guanidinophosphorsäure (Phosphagene) für die Muskelfunktion). *Naturwiss.*, 1929, **17**, 283.
- Die Chemischen Vorgänge im Muskel und ihr Zusammenhang mit Arbeitsleistung und Wärmebildung.
- Chimie de la contraction musculaire. Traduit et annoté par Genevois, 1932 (Delmas à Bordeaux, Hermann à Paris).
- MEYERHOF (O.) et LOHMANN (K.). — Über energische Wechselbeziehungen zwischen dem Umsatz der Phosphorsäureester im Muskelextrakt. *Biochem. Z.*, 1932, **253**, 431.
- MEYERHOF (O.) et NACHMANSOHN (D.). — Über die Synthese der Kreatinphosphorsäure im lebenden Muskel. *Biochem. Z.*, 1930, **222**, 1.
- MICHLIN (M.) et RACHMALEWITSCH (E.). — Zur Frage des Phosphagenstoffwechsels beim Menschen. I. Mitt. Zur Methode des Studiums der Ausscheidung im Harn anorganischen Phosphors und Kreatinins in Verbindung mit dosierter Arbeitsbelastung als funktionelle Probe bei Arbeitsfähigkeitsbestimmung. *Z. exp. Med.*, 1932, **85**, 148.
- MILHORAT (A.). — Über die Behandlung der progressiven Muskeldystrophie und ähnlicher Muskelerkrankungen mit Glykokoll. *Dtsch. Arch. f. Klin. Med.*, 1933, **174**, 487.

- MILHORAT (A.), TECHNER (F.) et THOMAS (K.). — Significance of creatine in progressive muscular dystrophy, and treatment of this disease with glycine. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.*, 1932, **29**, 609.
- MILROY (T.). — The present status of the chemistry of skeletal muscular contraction. *Physiol. Reviews*, 1931, **11**, 515.
- MOCHNATSCH (W.). — Bildungsgstätte und Schicksal des Kreatins und Kreatinins nach der Angiostomimethode. *Arch. ges. Physiol.*, 1928, **218**, 655.
- MOHLER (H.), et ALMASY (F.). — Spektrophotochemische Untersuchung der Jaffé-Folinschen Reaktion auf Kreatinin. *Z. anal. Chem.*, 1933, **94**, 17.
- MORACCI (E.) et CAPRI (A.). — Azione della creatina applicata direttamente sui centri corticali sensitivo-motori del cane. III. *Arch. di Fisiol.*, 1931, **29**, 512.
- MORAES (A.) et CASIER (H.). — Phosphagène et hyperthermie par le dinitro- α naphthol sodique chez le Pigeon. *C. R. Soc. Biol.*, 1932, **109**, 561.
- MOREAU (E.) et DIAMANT (J.). — Diagnostic et pronostic des néphrites urémigènes par le dosage clinique de la créatinine dans le sang. *Progrès Méd.*, 1923, **38**, 341.
- MORGULIS (S.). — A note on the creatine-creatinine excretion during fasting. *J. biol. Chem.*, 1929, **83**, 299.
- MOSBERG (G.). — Beitrag zur Kenntniss des Stoffwechsels der Dystrophia musculorum progressiva. *Klin. Woch.*, 1930, **9**, 2051.
- MOSCHINI (A.). — (1) Influence exercée par la section du sciatique et du tendon d'Achille sur le phosphagène du gastrocnémien de grenouille. *Arch. intern. Physiol.*, 1930, **32**, 305.
- (2) Insuline et phosphagène. *Arch. intern. Pharm. et Thérap.*, 1932, **42**, 328.
- (3) Action du glucose, de l'inosite, de la créatine et des phosphates sur le phosphagène musculaire. *C. R. Soc. Biol.*, 1932, **109**, 579.
- (4) I. Le phosphagène musculaire après destruction totale des surrénales chez la grenouille. II. L'action de l'eucortone sur le phosphagène des grenouilles normales et surrénalectomisées. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **115**, 215 et 218.
- MOSHER (H.). — Simultaneous study of constituents of urine and perspiration. *J. biol. Chem.*, 1933, **99**, 781.
- MUHLBOCK (O.) et KAUFMANN (C.). — (1) Ist die Fähigkeit exogenes Kreatin abzubauen eine spezifische Reaktion des geschlechtsreifen Organismus? *Arch. Gynäkol.*, 1932, **151**, 706.
- (2) Kreatinurie nach parentaler Kreatinbelastung und ihre Beziehung zur Ovarialfunktion. *Z. ges. exper. Med.*, 1932, **85**, 272.
- MULLER (W.). — Kreatininbestimmung in Bouillonpräparaten. *Mitt. a. d. Geb. d. Lebensmittelunters. u. Hyg.*, 1926, **17**, 45, et 1927, **18**, 112, d'après Ber.; 1927, **40**, 351, et 1928, **42**, 637.
- MURAOKA (S.). — Kreatinstoffwechsel bei Blockierung des Reticuloendothelialsystems. *Nagasaki Igakkai Zassi*, 1932, **10**, 763, d'après Ber., 1933, **69**, 313.
- MYERS (V.) et FINE (M.). — I. The creatine content of muscle under normal conditions. Its relation to the urinary creatinine. II. The influence of starvation upon the creatine content of muscle. *J. biol. Chem.*, 1913, **14**, 9 et **15**, 283.

- MYERS (V.) et LOUGH (W.). — The creatinin of the blood in nephritis. Its diagnostic value. *Arch. intern. Med.*, 1915, **16**, 536.
- MYSTKOWSKY (E.). — Influence of guanidine and its derivatives on the action of amylase. *Biochem. J.*, 1932, **26**, 910.
- NACHMANSOHN (D.). — (1) Über den Zerfall der Kreatinphosphorsäure in Zusammenhang mit der Tätigkeit des Muskels. I. *Biochem. Z.*, 1928, **196**, 73.
- (2) Über den Zerfall der Kreatinphosphorsäure im Zusammenhang mit der Tätigkeit des Muskels. II; III. Umsatzgrosse und Erregungsgeschwindigkeit. *Biochem. Z.*, 1929, **208**, 237 et **213**, 262.
- (3) Sur la relation de la chronaxie musculaire avec la décomposition du phosphate de créatine. *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **101**, 1086.
- NAKANO (I.). — On the influence of difference in result of tendon-suture and tendon-transplantation upon creatin metabolism of the muscle. *Mitt. med. Akad. Kioto*, 1931, **5**, 110, d'après Ber., 1932, **63**, 735.
- NAKAZAWA (F.) et KUSAKARI (H.). — Studien über die Menge des Glomerulusfiltrats. I. Glomerulusfiltrat bei Beriberi. *Tohoku J. exp. Med.*, 1930, **16**, 321.
- NEEDHAM (J.), NEEDHAM (D.), BALDWIN (E.), et YUDKIN (J.). — (1) La répartition du phosphagène parmi les animaux inférieurs: *C. R. Soc. Biol.*, 1932, **109**, 606.
- (2) Phosphagens and the origin of vertebrates. *Proc. Roy. Soc.*, 1932, **B. 110**, 260.
- NEEDHAM (D.), ROBERTSON (M.), NEEDHAM (J.) et BALDWIN (E.). — Phosphagen and Protozoa. *J. exp. Biol.*, 1932, **9**, 332, d'après Ber., 1933, **69**, 53.
- NEUBAUER (C.). — Über quantitative Kreatin- und Kreatinin-bestimmung im Muskelfleisch. *Z. anal. Chem.*, 1863, **2**, 22.
- NICOLET (B.) et CAMPBELL (L.). — Benzylidenecreatinine and related compounds. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1928, **50**, 1155.
- NOTHAAS (R.). — Einfluss von Phosphat- und Kreatinzufuhr auf die körperliche Leistungsfähigkeit. *Med. Klin.*, 1932, **I**, 297.
- OCHOA (S.) et GRANDE (F.). — Der Phosphagengehalt im Meerschweinchenmuskelnach Entfernung der Nebennieren. I. *Arch. f. ges. Physiol.*, 1932, **231**, 220.
- OCHOA (S.), GRANDE (F.) et PERAITA (M.). — Das gebundene Kreatin im Frochmuskel. *Biochem. Z.*, 1932, **253**, 112.
- OCHOA (S.) et VALDECASAS (J.). — (1) Fehler bei der mikrometrischen Bestimmung des Muskelkreatins und -kreatinins. *Bol. Soc. espan. Biol.*, 1928, **13**, 797, d'après Ber., 1930, **53**, 316.
- (2) Amicromethod for the estimation of total creatinine in muscle. *J. biol. Chem.*, 1929, **81**, 351.
- OKAMURA (S.). — Kreatininausscheidung bei experimentellem Stauungsikterus. *J. of Biochem. Japan*, 1929, **11**, 285, d'après Ber., 1924, **54**, 469.
- PAFFRATH (H.) et OHM (W.). — Zur Frage der Kreatinurie des Frühgeborenen. *Ztschr. f. Kinderheilkunde*, 1933, **54**, 377.
- PAKOZDY (K.). — (1) Untersuchungen über den Kreatininstoffwechsel bei den Erkrankungen des Extrapyramidalsystems. I. Über die Kreati-

- ninausscheidung bei Encephalitis und Paralysis agitans. *Monatsschr. f. Psychiatr. u. Neurol.*, 1928, **69**, 52.
- PAKOZDY (K.). — (2) Der Kreatininstoffwechsel bei Diabetes insipidus. *Z. klin. Med.*, 1930, **112**, 442.
- PALLADIN (A.). — (1) Investigations of the biochemistry of creatine phosphoric acid and other phosphorus compounds of the muscles. *Amer. J. Physiol.*, 1929, **90**, 466.
- (2) Recherches sur la biochimie des muscles. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1931, **13**, 13.
- PALLADIN (A.) et EPELBAUM (S.). — (1) Über den Gehalt der weissen und roten Muskeln von Meerschweinchen an Kreatinphosphorsäure und Kreatin. *Z. physiol. Chem.*, 1928, **178**, 179.
- (2) Über den Kreatinphosphorsäure-gehalt in den weissen und roten Muskeln bei experimentellem Skorbut und bei Polyneuritis. *Biochem. Z.*, 1929, **204**, 140.
- (3) Über den Einfluss von Hungern auf den Kreatingehalt in Muskeln und auf die Kreatin und Kreatininausscheidung. *Biochem. Z.*, 1929, **204**, 150.
- PALLADIN (A.) et FERDMANN (D.). — Über den Einfluss des Trainings der Muskeln auf ihren Kreatingehalt. *Z. physiol. Chem.*, 1928, **174**, 284.
- PALLADIN (A.), KUDRJAWZEWA (A.) et SSAWRON (E.). — Untersuchungen über Kreatin-phosphorsäure der Muskeln. *Z. physiol. Chem.*, 1928, **179**, 9.
- PALLADIN (A.), PALLADINA (L.) et PERSOWA (E.). — Zur Biochemie der Ermüdung I. Über den Einfluss der Trainierung auf den Milchsäuregehalt des Muskels nach der Arbeit. *Biochem. Z.*, 1931, **236**, 268.
- PALLADIN (A.) et SIGALOVA (R.). — Contribution à l'étude de la biochimie de l'acide créatine-phosphorique. L'influence de la section du nerf sur le taux de l'acide créatine-phosphorique du muscle. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1933, **15**, 1263.
- PALLADIN (A.) et SSAWRON (H.). — (1) Beitrag zur Frage der kindlichen Kreatinurie und ihrer Abhängigkeit von der Schilddrüse. *Biochem. Z.*, 1927, **191**, 1.
- (2) Beiträge zur Biochimie der Avitaminosen. XI. Über den Einfluss des Skorbut und des Hungerns auf die chemische Zusammensetzung, ins besondere auf den Kreatingehalt des Gehirns. *Biochem. Z.*, 1928, **200**, 244.
- PALLADIN (A.) et WALLENBURGER (L.). — Contribution à l'étude de la formation de la créatine dans l'organisme animal. *C. R. Soc. Biol.*, 1915, **78**, 111.
- PALMER (W.). — (1) Creatinuria in hyperthyroidism. *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, 1927, **25**, 229, cité dans Kepler et Boothby.
- (2) The significance of abnormal metabolic features in the management of thyrotoxicosis. *Ann. int. Med.*, 1930, **3**, 651, d'après Ber., 1930, **56**, 130.
- PALMER (W.), CARSON (D.) et SLOAN (L.). — The influence of iodine on the excretion of creatine in exophthalmic goiter. *J. clin. Invest.*, 1929, **6**, 297, cité dans Kepler et Boothby.
- PARISET (G.). — La formation synthétique des corps créatiniques aux

- dépens des protéines tissulaires. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1934, **16**, 291.
- PARNAS (J.). — The chemistry of muscle. *Ann. Rev. of Biochem.*, 1932, **1**, 431, et 1933, **2**, 317.
- PATCH (F.) et RABINOWITCH (I.). — Urea and creatinine contents of the blood in renal disease : A statistical analysis of five thousand observations. *J. Amer. Med. Ass.*, 1928, **90**, 1092.
- PATON (Noël D.). — Creatin excretion in the bird and its significance. *J. Physiol.*, 1910, **39**, 485.
- PEABODY (W.) et HILL (R.). — Studies on creatine. II. The effect of creatine administration upon rabbits. *J. biol. Chem.*, 1929, **82**, 687.
- PEKELHARING (C.) et VAN HOOGENHUYZE (C.). — Die Bildung des Kreatins im Muskel beim Tonus und bei der Starre. *Z. physiol. Chem.*, 1910, **64**, 262.
- PESOPOULOS (S.). — La créatine musculaire dans les contractures chimiques des muscles striés. *J. Physiol. et Path. gén.*, 1932, **30**, 906.
- PETERS (F.). — Über das Verhalten des Kreatinols im Tierkörper. *Z. physiol. Chem.*, 1928, **174**, 177.
- PETTENKOFER (M.). — Vorläufige Notiz über einen neuen stickstoffhaltigen Körper im Harne. *Ann. Chem. Pharm.*, 1844, **52**, 97.
- PIANA (G.). — Le modificazioni del ricambio creatinico nelle avitaminosi. I. Modificazioni nell'avitaminosi beri-berica. *Clin. Ped.*, 1933, **15**, 97, d'après Ber., 1933, **73**, 477.
- PITTARELLI (E.). — Sopra una reazione cromatica della creatina. *Arch. Farm. Sperim.*, 1928, **45**, 173.
- PLANET (M.) et CARDOSO (D.). — Influence de l'exercice musculaire sur le phosphore et la créatine du sang. *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **112**, 1509.
- PLIMMER (R.). — The action of nitrous acid upon amids and other « amino » compounds. *J. chem. Soc.*, 1925, **127**, 2651.
- POLLER (K.). — Über eine neuue Eiweissfarbenreaktion. *Klin. Woch.*, 1927, **6**, 237.
- POULSSON (L.). — On the mecanism of sugar elimination in phloridzine glycosuria. A contribution to the filtration reabsorption theory on kidney function. *J. Physiol.*, 1930, **69**, 411.
- RAPINESI (B.). — Influenza delle sostanze proteiche sull' eliminazione dei corpi creatinici. *Arch. Farmacol. sper.*, 1930, **49**, 115.
- RATHERY (F.) DEROT (M.) et BATAILLE (F.). — Etude du taux sanguin de la créatinine chez l'animal néphrectomisé et chez l'animal atteint de néphrite expérimentale (bismuth, mercure et toxine diphtérique). *C. R. Soc. Biol.*, 1932, **110**, 923).
- REGUL (H.). — Die Kreatin-Kreatininausscheidung im Harn im Zustand des minimalen Eiweissverbrauchs. *Marburg Diss.*, 1932, d'après Ber., 1933, **72**, 292.
- REIF (G.). — Versuche über die Luminescenz des Kreatinins. *Z. Unters. Lebensmitt.*, 1929, **58**, 28.
- REINHOLD (J.), CLARK (J.), KINGSLEY (G.), CUSTER (R.) et Mc CONNEL (J.). — The effects of the glycine in muscular dystrophy, with especial reference to changes in structures and composition of voluntary muscle. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1934, **102**, 261.
- REMEN (L.). — (1) Über den Abbau parenteral zugeführten Kreatins bei

- Erwachsenen mit erloschener Geschlechtsfunktion. *Klin. Woch.*, 1931, **10**, 1864.
- REMEN (L.). — (2) Über den Abbau parenteral zugeführten Kreatins bei erwachsenen mit erloschener Geschlechtsfunktion. *Z. exp. Med.*, 1932, **80**, 238.
- (3) Kreatinurie und Ovarialfunktion. *Z. exp. Med.*, 1932, **81**, 223.
- (4) Zur Pathogenese und Therapie der Myasthenia gravis pseudoparalytica. *Dtsch. Ztschr. f. Nervenheilkunde*, 1932, **128**, 66.
- (5) Zur Behandlung der Myasthenia pseudoparalytica mit Glykokoll. *Deutsch. Med. Woch.*, 1932, **58**, 889.
- RENQVIST (L.) et RAIHA (C.). — Über ein Zusammenhang zwischen der elektrischen Reizbarkeit des Muskels und dem darin stattfindenden Kreatinphosphorsäurezerfall. *Skand. Arch. Physiol.*, 1933, **66**, 78.
- RICH (G.). — A relationship between phosphorus, creatinine and acidity in urinary excretion. *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, 1928, **25**, 307, d'après Ber., 1928, **46**, 99.
- RICHARDSON (L.) WELCH (C.) et CALVERT (S.). — Derivatives of creatinine and diketopiperazine. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1929, **51**, 3074.
- RIESSER (O.). — (1) Über Tonus und Kreatingehalt der Muskeln in ihren Beziehungen zu Wärmeregulation und Zentralsympathischer Erregung. *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1916, **80**, 183.
- (2) Beiträge zur Physiologie des Kreatins. *Z. physiol. Chem.*, 1922, **120**, 189.
- RIESSER (O.) et BRENTANO (C.). — Untersuchungen über die Entstehung der Kreatinurie. I. Mitt : Acidose und Kreatinurie. *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1930, **155**, 1.
- RIESSER (O.) et HANSEN (A.). — Zur Methodik der Kreatinphosphorsäure-Bestimmung. II. Chemisch-analytische Untersuchungen an Muskel von Marinen Avertebraten. *Z. physiol. Chem.*, 1933, **219**, 57 et 62.
- RINGER (A.) et RAIZISS (G.). — The excretion of creatinine by human individuals on a prolonged creatin-free diet. *J. Biol. Chem.*, 1914, **19**, 487.
- ROLANDO (S.). — (1) Sur la valeur de la créatinémie dans l'étude des fonctions rénales. *J. d'urol.*, 1926, **22**, 5.
- (2) Sul valore della creatininemia nello studio della funzione renale. *Atti Soc. Ital. Urol.*, 1926, p. 105, d'après Ber., 1927, **39**, 536.
- ROSE (W.). — The metabolism of creatine and creatinine. *Annual Rev. of Biochem.*, 1933, **2**, 187.
- ROSE (W.), ELLIS (H.) et HELMING (O.). — The transformation of creatine into creatinine by the male and female human organism. *J. biol. Chem.*, 1928, **77**, 171.
- ROSE (W.), HELMER (O.) et CHANUTIN (A.). — A modified method for the estimation of total creatinine in small amounts of tissues. *J. biol. Chem.*, 1927, **75**, 543.
- ROSENOW. — Ver. f. inn. Med., d'après *Klin. Woch.*, 1932, **11**, 170.
- ROUGICHITCH (O.). — (1) The creatinine coefficient in the infant. *Arch. of dis. in childhood*, 1926, **1**, 348.
- (2) Uric acid and creatinin in the urine of infants. *Am. J. Dis. Child.*, 1926, **31**, 504.

- ROUX (J-Ch.) et TAILLANDIER. — De l'apparition de la créatine dans l'urine des lapins, après ablation des capsules surrénales *C. R. Soc. Biol.*, 1913, **75**, 1206.
- RUDD (G.). — Note on the estimation of creatinine in diabetic blood. *Austr. J. exp. Biol. and. Med. sci.*, 1931, **8**, 203.
- RUFIMSKY (W.). — Über Steigerung der Adrenalinempfindlichkeit des Froschherzens nach Kreatin-und Kreatinin Einwirkung. *Arch. ges. Physiol.*, 1930, **223**, 699.
- SAHEKI (M.). — Über die Kreatininbestimmung des Harns und Bluts bei chirurgischen Nierenerkrankungen. *Tohoku J. exp. Med.*, 1929, **14**, 146.
- SALKOWSKI, (E). — Sur Weyl'schen Kreatininreaktion. *Z. physiol. Chem.* 1885, **9**, 127.
- SALVIOLI (G.). — Contributo allo studio della creatinuria e creatininuria in condizioni normali e patologiche. Importanza della determinazione della concentrazione dei corpi creatinici nell' urina. *Arch. di patol. e clin. med.*, 1927, **6**, 429., d'après Ber., 1928, **44**, 561.
- SANCHEZ (J.). — Nuevos reacciones de la creatina y de la creatinina. *Semana Med.*, 1930, **11**, 616.
- SASAKI. — J. Chosen Med. Assoc., 1930, **20**, 1821 (cité dans ROSE, *Annual Review*).
- SATO (N.). — (1) Creatine and creatinine, I. *Sei-i-kwai. Med. J.* 1928, **47**, n° 10, d'après Abs., 1929, p. 956.
— (2) Creatine and creatinine. II. Influence of organ extracts, bacteria and pH. on creatin and creatinine. III. Amount of creatine and creatinine in pathological tissues of female genital organs. IV. Fate of creatine and creatinine in the incubated hen's egg. *Sei-i-kwai Med. J.*, 1929, **48**, n° 8, d'après Abs., 1930, p. 495.
- SCAFFIDI (V.), PICCARDI (M.) et TARSITANO (F.). — Ricerche sul metabolismo per variazioni locali della temperatura dei tessuti. X. Variazioni della creatina muscolare e del metabolismo dei corpi creatinici in seguito a variazione della temperatura dei muscoli. *Riv. Pat. sper.*, 1932, **9**, 417, d'après Ber., 1933, **72**, 447.
- SCAGLIARINI (G.) et PRATESI (P.). — Réaction colorée entre le nitroprusiate de sodium et la créatinine. *Atti R. Accad. Lincei*, 1929, **10**, 261., d'après Abs., 1930, p. 351.
- SCHACHTER (M.). — Le traitement moderne des myopathies par le glyco-colle, *Gaz. Hôpitaux*, 1933, **106**, 1385.
- SCHENK (P.). — Der Einfluss der Schilddrüse auf den Kreatin-Kreatinin-stoffwechsel. *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1922, **95**, 45.
- SCHILLACI (G.). — Contributo allo studio del ricambio della creatinina negli ammalati di fegato. *Osp. Magg. (Milano)*, 1931, **19**, 523, d'après Ber., 1932, **64**, 232.
- SCHITTENHELM. — 45 Kongress der deutsch. Gesell. f. Inn. Med., d'après *Klin. Woch.*, 1933, **12**, 806.
- SCHMID (W.). — Untersuchungen über den Einfluss der sympathischen Innervation auf Phosphat-und Kreatiningehalt der quergestreiften Muskulatur des Säugetiers. *Biochem. Z.* 1928, **201**, 125.
- SCHOTTE (H.), PRIEWE (H.) et ROESCHEISEN (H.). — Synthese des Kreatinols. II. Über Studien in der Guanidinreihe. *Z. physiol. Chem.*, 1928, **174**, 119 et 179.

- SCHRIRE (I.) et ZWARENSTEIN (H.). — The influence of the gonads on protein metabolism. I. Urinary creatinine after castration. *Biochemical J.*, 1932, **26**, 118.
- (1) Urinary creatinine after castration. *Biochemical J.*, 1932, **26**, 118.
- (2) The effect of injections of saline suspensions of testes and testicular extracts on urinary creatinine after castration. *Biochem. J.*, 1932, **26**, 1886.
- (3) a) Effect of injection of anterior pituitary extracts on urinary creatinine in normal and castrated rabbits. b) Tolerance of normal and castrated animals to injected creatine. *Biochem. J.*, 1933, **27**, 1337.
- (4) The effect of ovariectomy and of injection of gonadal and anterior pituitary extracts on urinary creatinine in female rabbits. *Biochem. J.*, 1934, **28**, 356.
- SCHULTZE (K.). — Über Schwangerschafts- und Wochenbettskreatinurie. *Ztschr. Geburtshülfe*, 1932, **103**, 67.
- SCHULZ (W.). — Der Verlauf der Kreatininausscheidung im Harn des Menschen mit besonderer Berücksichtigung des Einflusses der Muskelarbeit. *Arch. Ges. Physiol.*, 1921, **186**, 126.
- SCHUMANN (R.). — (1) Zur Frage des Kreatins und Kreatinstoffwechsels beim Hunde. *Z. physiol. Chem.*, 1930, **186**, 104.
- (2) Über das Vorkommen von Kreatinin und Kreatin im menschlichen Schweiß. *Z. ges. exp. Med.*, 1931, **79**, 145.
- SCHWARTZ (A) et OSCHMANN (A.). — Recherches sur la créatine musculaire. I. L'énerivation des muscles striés provoque-t-elle une diminution de la créatine musculaire ? II. Le taux de la créatine musculaire est-il augmenté dans les contractures toxiques des muscles striés ? *C. R. Soc. Biol.*, 1925, **93**, 1645 et 1648.
- SENDJU (Y.). — Über das Verhalten des Kreatins und des Kreatinins bei der Bebrütung des Hühnereies. *J. Biochem. Jap.*, 1927, **7**, 181., d'après Ber., 1927, **41**, 303.
- SHAFFER (P.). — The excretion of creatinin and creatin in health and disease. *Am. J. Physiol.*, 1908, **23**, 1.
- SHANNON (J.) JOLLIFFE (N.) et SMITH (H.). — The excretion of urine in the dog. VI. The filtration and secretion of exogenous creatinine. *Amer J. Physiol.* 1932, **102**, 534.
- SHAPIRO (B.) et ZWARENSTEIN (H.). — The influence of the administration of arginine and histidine on the excretion of créatinine *Biochem. J.*, 1932, **26**, 1880.
- SHEN (T.) et LIN (K.). — The nitrogen metabolism of eunuchs. *Chin. Journ. of. Physiol.*, 1927, **1**, 109, d'après Ber., 1927, **41**, 350.
- SIEWERS (H.) et MULLER (E.). — Untersuchungen über den Stoffwechsel des *Bacillus tetani*. *Z. Biol.*, 1927, **86**, 527.
- SIMICI (D.) VLADESCO (R.). BIBESCO et POPESCO (M.). — Recherches sur l'élimination de la créatinine par l'estomac à l'état normal et dans les néphrites. Leur importance pour le pronostic des syndromes urémiques. *Arch. des Mal. Appar. digest.*, 1933, **23**, 88.
- SIMOLA (P.). — Zur Frage des enzymatischen Kreatin- und Kreatininnabbaus im Tierorganismus. *Ann. Acad. Sci. Fennicae*, 1933, **37**, 1, d'après Ber., 1933, **74**, 289.
- SIRACUSA (V.). — Ricerca del fosfogeno nell'utero. II. Sulla presenza

- del fosfogeno nei neonati e nei feti a termine, in riguardo anche ai principali muscoli respiratori. *Boll. Soc. ital. Biol. sper.*, 1929, **4**, 553 et 727, d'après Ber., 1930, **52**, 314 et **53**, 339.
- SKUTETZKY (A.). — Über Kreatinin- und Kreatinausscheidung unter pathologischen Verhältnissen. *Deutsch. Arch. klin. Med.*, 1911, **103**, 423.
- SLAUCK (A.). — 45 Kongress der deutschen Gesell. f. Inn. Med., d'après *Klin. Woch.*, 1933, **12**, 806.
- SMORODINZEW (I.) et ADOWA (A.). — Zur Frage nach dem Vorkommen von Methylguanidin im tierischen Organismus. II Ein Versuch der Trennung des Methylguanidins von Carnosin und Kreatinin. *Z. Physiol. Chem.*, 1929, **181**, 77.
- SOLARINO (G.). — (1) Il fosfogeno in condizioni patologiche. I. Comportamento nei colombi alimentari a riso brillato. *Boll. Soc. Ital. Biol. sper.*, 1929, **4**, 976, d'après Ber., 1930, **54**, 314.
- (2) Comportamento del fosfogeno e dei fosfati nei muscoli dopo azione del bagno freddo. *Boll. Soc. Ital. Biol. sper.*, 1930, **5**, 1001, d'après Ber., 1931, **60**, 408.
- SSAWRON (E.). — Beitrag zur Frage über den Kreatinstoffwechsel bei Ferkeln. *Arch. ges. Physiol.*, 1927, **216**, 534.
- STACEY (R.). — The effect on the blood-sugar and blood-phosphate of ingested creatin. *Biochem. J.*, 1933, **27**, 690.
- STEUDEL (H.) et FRIESE (R.). — Zur Frage nach der Herkunft des Kreatins und Kreatinins. *Z. physiol. Chem.*, 1922, **120**, 244.
- TAKAHIRA (H.). — Parallelism between creatinine excretion and basal metabolism. *Imp. Jap. Instit. Nutrition* d'après *Bull. Soc. Hyg. alim.*, 1927, **15**, 481 et 524.
- TAKU (A.). — (1) Die Splanchnicotomie und die Wirkung der Cholsäure auf die Kreatininausscheidung. *J. of. Biochem. Jap.*, 1930, **12**, 371, d'après Ber., 1931, **61**, 569.
- (2) Die Wirkung der Cholsäure auf die Kreatininausscheidung bei Zufuhr verschiedener vegetativer Nervengifte. *J. of. Biochem., Jap.*, 1931, **13**, 237, d'après Ber., 1932, **65**, 397.
- TERADA (M.). — Zur Darstellung von Kreatinin aus Harn. *Z. physiol. Chem.*, 1927, **170**, 289.
- TERROINE (E. F.) et collaborateurs :
- (1) et GAROT (L.). — L'excrétion de la créatinine et la grandeur de la dépense énergétique des homéothermes. *Arch. int. Physiol.*, 1926, **27**, 69.
- (2) et DANMANVILLE (P.). — La formation de la créatine aux dépens des substances protéiques. *C. R. Ac. Sci.*, 1929, **188**, 1439.
- (3) BONNET (R.), CHOTIN (R.) et MOUROT (G.). — Le rôle des sels ammoniacaux organiques, des albumines déficientes et des albumines efficaces dans la couverture de la dépense azotée endogène spécifique. *Arch. intern. Physiol.*, 1930, **33**, 60.
- (4) BONNET (R.), DANMANVILLE (P.), et MOUROT (G.). — L'excrétion des corps créatiniques en fonction de la grandeur de la dépense azotée endogène. *C. R. Ac. Sci.*, 1930, **191**, 1473.
- (5) GIAJA (A.) et BAYLE (L.). — La formation de la créatine et des corps puriques de l'urine aux dépens des matières protéiques. *C. R. Ac. Sc.*, 1931, **193**, 956.
- (6) BONNET (R.), DANMANVILLE (P.), et MOUROT (G.). — Con-

tribution à la connaissance de la physiologie de la créatinine et de la créatine. I. L'excrétion de la créatinine et de la créatine dans la dépense azotée minima et dans l'inanition. II. L'excrétion de la créatinine et de la créatine au cours d'intoxications (acide benzoïque, phlorhizoside, phosphore) provoquant une augmentation de la dépense azotée endogène. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1932, **14**, 42 et 47.

TERROINE (E.) et DANMANVILLE (P.). — (7) Contribution à la connaissance de la physiologie de la créatinine et de la créatine. III. L'excrétion de la créatinine dans le métabolisme exogène de l'azote en fonction de la valeur biologique des matières protéiques. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1932, **14**, 68.

— (8) GIAJA (A.) et BAYLE (I.). — Formation de la créatine et des corps puriques au cours de la dégradation des matières protéiques exogènes. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1932, **14**, 900.

— (9) et CHAMPAGNE (M.). — La répartition des représentants urinaires du métabolisme azoté et sa signification physiologique. I. Fluctuations quotidiennes dans la dépense azotée endogène spécifique minima. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1933, **15**, 23.

— (10) BOY (G.), CHAMPAGNE (M.) et MOUROT (G.). — La répartition des représentants urinaires du métabolisme azoté et sa signification physiologique. II. La dépense azotée endogène spécifique minima au cours de la croissance. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1933, **15**, 42.

— (11) CHAMPAGNE (M.) et MOUROT (G.). — La répartition des représentants urinaires du métabolisme azoté et sa signification physiologique. III. La dépense azotée endogène spécifique minima chez diverses espèces homéothermes. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1933, **15**, 203.

— (12) et CHAMPAGNE (M.). — La répartition des représentants urinaires du métabolisme azoté et sa signification physiologique. IV. Influence de la prédominance des générateurs d'acides sur la dépense azotée endogène spécifique. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1933, **15**, 235.

— (13) et BOY (G.). — La répartition des représentants urinaires du métabolisme azoté et sa signification physiologique. V. Le métabolisme protéique exogène. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1933, **15**, 1163.

THOMAS (P.), MALEVANAJA (M.) et IMAS (R.). — Action des doses faibles de phlorhizine sur l'élimination azotée. *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **100**, 375.

THOMAS (K.), MILHORAT (A.) et TECHNER (F.). — (1) Untersuchungen über die Herkunft des Kreatins. Ein Beitrag zur Behandlung progressiver Muskelatrophien mit Glykokoll. *Z. physiol. Chem.*, 1932, **205**, 93.

— (2) Weitere Untersuchungen über die Herkunft des Kreatins. *Z. physiol. Chem.*, 1933, **214**, 121.

TIEGS (O.). — A colour test for guanidine bases, together with some physiological applications. *Austr. J. Exp. Biol. Med. Sci.*, 1924, **1**, 93.

TILLEGREN (J.) et HAKANSON (E.). — Über die Nierenfunktionsprobe mit Kreatininbelastung (Brandt-Rehbergs Probe). *Acta. chir. scand.*, 1932, **72**, 493.

- TOKAREWA (A.). — Über Stickstoffhaltige Extraktivstoffe etiolierter *Lupinus luteus*-keimlingen. *Z. physiol. Chem.*, 1926, **158**, 28.
- TURRIES. — Créatininémie et métabolisme créatinique. Recherches cliniques. *Thèse Méd. Montpellier*, 1926.
- Créatininémie et perméabilité rénale. *Gazette des Hôpit.*, 1926, **77**, 1237.
- UNDERHILL (F.). — Studies in creatine metabolism. I. Possible interrelations between acidosis and creatine elimination. II. The influence of alkali upon creatine elimination during inanition. *J. biol. Chem.*, 1916, **27**, 127 et 141.
- URBAIN (G.). — Essai de théorie coordinatrice de la constitution des composés organiques. *C. R. Ac. Sc.*, 1932, **194**, 1993.
- VEDEL, PUECH et LANG. — A propos du métabolisme chez les eunuques. *Rev. franç. d'endocrinologie*, 1926, **4**, 332.
- VOLHARD (J.). — Über die Synthese des Kreatins. *Sitzungsber. Königl. Bayer. Akad. Wissensch.*, 1868, II, 472, cité dans HUNTER.
- VOLLMER (H.). — Untersuchungen über den Kreatin- und Phosphorsäuregehalt verschiedener Herzteile. *Z. ges. exp. Med.*, 1929, **65**, 522.
- WAHL (M^{11e}). — Créatinine et créatine. *Thèse Méd. Paris*, 1918.
- WAKEFIELD (E.). — Inorganic serum sulphates in renal insufficiency. A comparative study of blood urea and creatinine; the effect of diuresis on serum sulphates. *Arch. intern. Med.*, 1929, **44**, 244.
- WALPOLE (G.). — The direct determination of creatine in pathological urine. *J. Physiol.*, 1911, **42**, 301.
- WANG (C.), FRANK (M.), KERN (R.) et HAYS (B.). — Metabolism of undernourished children. III. Urinary nitrogen, with special reference to creatinine. *Amer. J. Dis. Children*, 1926, **32**, 360.
- WANG (C.) et KAUCHER (M.). — Metabolism of undernourished children. VIII. The effect of high and low protein diets on the excretion of creatine, creatinine and ammonia. *Amer. J. Dis. Childr.*, 1929, **38**, 468.
- WANG (C.), KERN (R.) et KAUCHER (M.). — Metabolism of undernourished children. IX. A study of the basal metabolism, caloric balance and protein metabolism during a period of gain in weight. *Amer. J. Dis. Childr.*, 1929, **38**, 476.
- WEISE (W.) et TROPP (C.). — Untersuchungen über die Jaffesche Pikrinsäure-reaktion. *Z. physiol. Chem.*, 1928, **178**, 125.
- WEYL (T.). — Über eine neue Reaktion auf Kreatinin und Kreatin. *Ber., d. deutsch. Chem. Ges.* 1878, **11**, 2157.
- WHITE (F.). — The occurrence of creatine in the muscle, blood and urine of the dogfish, *Squalus sucklii*. *Contrib. canad. Biol. a. Fish.*, 1931, **B6**, 341, d'après Ber. 1934, **66**, 209.
- WIDAL (F.) et LAUDAT (M.). — Formule azotée du sérum sanguin. Sa constance chez le sujet sain. *C. R. Soc. Biol.*, 1926, **95**, 1233.
- WILLIAMS (R.). — Taste deficiency for creatine. *Science*, 1931, **74**, 597.
- WOLFF (W.). — Zur Bewertung der exogenen Kreatinurie nach intravenöser Kreatinbelastung. *Z. klin. Med.*, 1933, **124**, 370.
- YAGO (K.). — Belastungsprobe mit Harnstoff bzw. Kreatinin bei chirurgischen Nierenerkrankungen. *Tohoku. J. exp. Med.*, 1932, **20**, 14.
- ZAGAMI (V.). — Fosfogeno muscolare nei pesci. *Atti accad. Lincei*, 1929, **10**, 599, d'après Ber. 1930, **55**, 741.

- ZANGHI (G.). — Sul fosfogeno nella muscolatura liscia. *Arch. de Fisiol.*, 1930, **28**, 372.
- ZICKELBEIN (U.). — Über die Kreatin-Kreatininausscheidung mit dem Harn bei fleischfreier und fleischhaltiger Nahrung. *Z. ges. exp. Med.*, 1933, **87**, 112.
- ZONDEK (S.) et MATAKAS (F.). — Über Milchsäurebildung und Sauerstoffverbrauch bei der tonischen Kontraktion des quergestreiften Muskels. *Biochem Z.*, 1929, **214**, 320.
- ZWARENSTEIN (H.). — (1) Studies in creatinine and uric acid metabolism. *Biochem. J.*, 1926, **20**, 743.
- (2) Creatinine and uric acid metabolism. II. Ingestion of proteins and amino-acids and the hourly elimination of creatinine and uric acid. *Biochem. J.*, 1928, **22**, 307.
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	9

PREMIÈRE PARTIE

Chimie et propriétés des corps créatiniques.

Historique	11
Préparations	11
Propriétés physiques.....	13
Propriétés chimiques.....	14
Transformations réciproques	18
Réactions d'identité	19
Dosages	20
Synthèses.....	30
Principaux dérivés	31
Propriétés pharmacodynamiques	32

DEUXIÈME PARTIE

Étude physiobiologique des corps créatiniques.

CHAPITRE I. — Répartition dans le monde vivant :

Règne végétal	35
Règne animal : Invertébrés.....	35
Vertébrés	37

CHAPITRE II. — La créatine et le muscle :

Généralités	47
Propriétés de l'acide créatine-phosphorique (phosphagène)	48
Rôle du phosphagène dans la biochimie de la contraction.....	50
Les réactions chimiques au cours de la contraction.....	51
La contraction alactacide	53
Hydrolyse et resynthèse du phosphagène dans le muscle	53
Créatine et phosphagène dans leurs rapports avec la nature et l'excitabilité des muscles	55
Créatine et phosphagène dans leurs rapports avec le tonus musculaire	56

Modifications expérimentales de la teneur des muscles en créa- tine et en phosphagène.....	60
1. Agents modifiant la teneur en créatine.....	60
2. Agents augmentant la teneur en phosphagène.....	61
3. Agents diminuant la teneur en phosphagène.....	62
4. Agents laissant inchangée la teneur en phosphagène..	64
CHAPITRE III. — <i>La créatine et le nerf</i>	65
CHAPITRE IV. — <i>Métabolismes de la créatine et de la créatinine :</i>	
Généralités	67
Métabolisme de la créatinine	68
1. Créatinine introduite par les ingesta : précurseurs...	68
2. Répartition dans l'organisme : créatininémie.....	69
3. Mécanisme de l'excrétion de la créatinine.....	70
4. Créatininurie : sa valeur ; ses variations.....	74
Facteurs diminuant la créatininurie	77
Facteurs augmentant la créatininurie	79
Facteurs sans action sur la créatininurie.....	82
5. Le métabolisme de la créatinine.....	83
Métabolisme de la créatine	87
1. Créatine introduite par les ingesta : précurseurs.....	88
2. Répartition dans l'organisme : créatinémie.....	97
3. De la créaturie	98
Créaturies physiologiques.....	98
— pathologiques	102
— expérimentales	103
4. Le métabolisme de la créatine.....	108
Interrelations des métabolismes de la créatine et de la créatinine..	109

TROISIÈME PARTIE

Les corps créatiniques dans les cas pathologiques.

I. Affections des reins.....	110
II. Affections des muscles	113
III. Affections de la thyroïde	115
IV. Affections diverses	116

APPENDICE

Partie expérimentale.

<i>Variations de la créatininurie au cours des hyperthermies provoquées ..</i>	119
I. Chez l'Homme, par impaludation	120
II. Chez l'animal par emploi d'agents pyrétogènes.....	128
Conclusions générales	137
BIBLIOGRAPHIE	139

